

**Aus der Medizinischen Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

Direktor: Professor Dr. med. R. Duesberg

**Über die Beeinflussung des Hirnkreislaufs
durch Pharmaka**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Joseph D. Laszlo
aus New York, U.S.A.

Mainz ~~1963~~ 1963

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. med. R. Duesberg

Über die Beeinflussung des Hirnkreislaufs
durch Pharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität

Mainz



vorgelegt von
Joseph D. Laszlo
aus New York, U.S.A.

Mainz 1962

Dekan: Professor Dr. med. H. Bredt

Referent: Privatdozent Dr. med. E. F. Gersmeyer

Korreferent: Professor Dr. med. R. Duesberg

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1963



A. EINLEITUNG

B. HAUPTTEIL

I. Vorbemerkung zur Anatomie u. Physiologie des Gehirnkreislaufs

a) Normale und pathologische Anatomie

b) Physiologie

- 1) Größe menschlicher Hirndurchblutung
- 2) Cerebrales Blutdruckgefälle
- 3) Cerebrovasculärer Widerstand
 - a- Intracranieller Druck
 - b- Tonus der Hirngefäße
 - c- Neurogene Kontrolle
- 4) Einfluß respiratorischer Gase

II. Untersuchungsmethoden des cerebralen Kreislaufes

a) Indirekte Verfahren

b) Direkte Verfahren

III. Einfluß von Pharmaka auf den Hirnkreislauf

a) Sympathicomimetica

- 1- Adrenalin
- 2- Noradrenalin
- 3- Synthetische adrenalinverwandte Pharmaka
 - a- Metaraminol (Aramin)
 - b- Mephenteraminol (Wyamin)
 - c- Phenylephrine Hydrochlorid (Neo-synephrine)
 - d- Amphetamin (Elastonon)

b) Parasympathicomimetica

- 1- Acetylcholin
- 2- Acetylmethylcholin
- 3- Pilocarpin

c) Ganglienerregende Mittel - Nikotin und verwandte Stoffe

d) Postganglionäre cholinergisch blockierende Pharmaka - Atropin

e) Neuromuskulär blockierende Mittel - Tubocurarin

f) Zentralnervöse Stimulantien -

- 1- Strychnin, Homocamfin, Kampfer, Picrotoxin, Absinth
- 1- Pentamethylentetrazol (Cardiazol)
- 2- Nikethamid (Tonocard)
- 3- Methylphenidat (Ritalin)

- g) Xanthine -
Coffein, Aminophyllin (Euphyllin)
- h) Vasodilatoren
1- Histamin
2- Nitrite (Nitrolingual)
- i) Spasmolytika
1- Papaverin
2- Nikotinsäure (PP Faktor)

C. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

A. Ein wichtiger Weg zur Lösung der Rätsel um das menschliche Gehirn liegt in dem Studium seiner Zirkulation. Eine Anzahl von Krankheiten verursacht ernste cerebrale Manifestationen und nicht selten den Tod, hervorgerufen ebenso durch Störung der Nahrungszufuhr zum Gehirn, wie bei verhindertem Abtransport von Schlacken. Andere Leiden sind verbunden mit einem möglichen Zusammenbruch im komplizierten Ablauf der metabolischen Prozesse, die der normalen cerebralen Aktivität zugrundeliegen. Die Messung der menschlichen Gehirndurchblutung hat neue Kenntnisse dieser Kreislaufstörungen erbracht und weiterhin die Gelegenheit gegeben, die Probleme des cerebralen Metabolismus zu untersuchen.

B. HAUPTTEIL

I Vorbemerkung zur Anatomie und Physiologie des Gehirnkreislaufs

(a) Bei der cerebralen Zirkulation wird das Gehirn von vier großen Arterien mit Blut versorgt; die beiden Aa.carotis internae aus der Aa.carotis communis und die beiden Aa.vertebralis aus der Aa. subclaviae. Es stehen sowohl die gleichnamigen Arterien beider Seiten als auch A.carotis interna und A.vertebralis der gleichen Seite durch starke Anastomosen an der Hirnbasis miteinander in Verbindung (circulus Willisii).

Es existieren keine bedeutsamen Anastomosen mit den extracerebralen Arterien wie bei zahlreichen Tieren (KETY, 1950).

Die A. vertebralis tritt durch die Membrana atlanto-occipitalis dorsalis in den Schädel, an der Seitenfläche des verlängerten Markes gelegen, legt sich dann an dessen basale Fläche und vereinigt sich mit den Arterien der anderen Seite an der Grenze von Medulla oblongata und Brücke zu einem dicken, unpaaren Stamm, der A. basialis. Diese zieht in der Brückenfurche nach vorn und gibt mehrere Kleinhirnarterien ab, ferner die A. cerebralis posterior. Die Letzte versorgt den Hinterhauptlappen, den basalen Teil des Schläfenlappens und das Mittelhirn. Durch eine A. communicans posterior verbindet sie sich mit der A. carotis interna und hilft damit den Gefäßring bilden (Circulus arteriosus cerebri).

Die A. carotis interna, nach Abgabe der A. ophthalmica, zerfällt in zwei große Endäste, A. cerebralis anterior und media. Die erste zieht oberhalb und vor der sog. Sehnervenkreuzung gegen die der Arterie der anderen Seite durch einen kurzen aber weiten queren Verbindungsast, ramus communicans anterior und legt sich dann in die genannte Längsspalte des Gehirns, wo sie hart über dem Balken zur medialen Fläche der Hemisphären zieht. Durch den ramus communicans anterior wird der an der Hirnbasis um die Hypophyse herumgelegene Circulus arteriosus cerebri vorn geschlossen.

Die A. cerebralis media, der stärkste Ast der carotis interna, läuft in der Tiefe der fissura cerebri lateralis und verzweigt sich in den dieser Furche benachbarten Windungen des Schläfen-, Stirn- und Scheitellappens sowie in der Insel. Die beiden Aa.

carotis internae versorgen die vorderen und mittleren Teile des Gehirns an beiden Seiten (Sobotta). Unter normalen Umständen ist der Druck in den drei Hauptzweigen (Aa. carotides internae u. A. vertebralis) gleich, und es findet zwischen ihnen nur geringe Blutverschiebung statt. Nur im Falle von Okklusion eines Teilstückes nimmt der Circulus Willisii funktionelle Bedeutung an. Weil diese Anastomosen nicht ganz ausreichend sind, wird durch akuten Verschluß einer A. carotis der Druck hinter dem Block wesentlich gesenkt (SWEET, W.H., BENNET, H.S., 1948).

Die Arterien des Gehirns verhalten sich in ihrem anatomischen Aufbau anders als die der Peripherie. Während im übrigen Organismus die großen Arterien eine Elastica interna besitzen, findet sich diese auch noch bei den kleinen Hirnarterien bis zu einem Durchmesser von 0,2 mm. Mit Ausnahme des Circulus arteriosus Willisii finden wir nur Arterien von elastischem Typ, die Muscularis ist allgemein nur schwach entwickelt. Die Hirnarterien sind aber keine Endarterien, wie lange vermutet wurde. Sie verfügen über zahlreiche Anastomosen, die man vielfach auch arteriographisch nachweisen kann (BERNSMEIER, 1959).

Die Kapillarisierung des Gehirns ist im Vergleich zu der anderer Organe auffallend wenig (400 bis 1400 mm/mm³ Gewebe). Im Muskel finden sich demgegenüber 6000 bis 8000 mm Kapillaren, im Herzmuskel sogar etwa 11000 bei maximaler Aktivität. Während sich im Muskelgewebe aber ein ganz erheblicher Wechsel mit Öffnung und Schließung der Kapillaren zeigt, ist eine solche Änderung der Kapillarisierung im Hirngewebe nur in ganz geringem Umfange nachzuweisen. Die Kapillaren des Hirngewebes sind offenbar dauernd geöffnet. Die Atmung geht kontinuierlich ohne ausgeprägte

Atmungsspitzen vor sich, es bestehen keine großen Schwankungen im Sauerstoff- und Nährstoffverbrauch. Maximale und minimale Hirnaktivität liegen nahe beieinander (BERNSMEIER, A., 1959).

Im Vergleich zur arteriellen Versorgung wird der Abstrom des Gehirnblutes durch eine große Menge von kommunizierenden Gefäßen erreicht, so daß Verschlüsse des einen oder des anderen wenig Komplikationen verursachen können. Das Blut verläßt das Gehirn durch die Vena jugularis interna und durch Verbindungen zwischen dem Sinus duralis und dem extra-cranialen venösen System, sowie durch den spinalen Plexus venosus, welcher aus dem Sinus petrosus und dem Sinus cavernosus entsteht und segmentweise mit den thoraxalen und abdominalen Venen verbunden ist (BATSON, U.V., 1944).

Pathologische Veränderungen in verebralen Gefäßen:
Untersuchungen von menschlichen Gehirnen, deren Träger unter senilen Psychosen gelitten haben, zeigen oft ausgesprochene Arteriosclerose, Verengungen der Gefäßlumina und häufig parenchymale Atrophie. Man nimmt an, daß durch eine cerebrale Arteriosclerose eine Widerstandssteigerung der Gehirndurchblutung entsteht, und daß ungenügende Ernährung eine funktionelle und anatomische Veränderung der Gehirnssubstanz nach sich zieht. Beobachtungen an lebenden Individuen unterstützen diese Theorie (FREYHAN u. WOODFORD, 1951). Sie fanden den cerebrovasculären Widerstand wesentlich vermehrt in Verbindung mit einer resultierenden Verminderung der Gehirndurchblutung.

(b) PHYSIOLOGIE

1) Größe menschlicher Hirndurchblutung:

Durch Untersuchungen von Netzhautgefäßen (CHOROBSKI, 1932), vom Sauerstoffgehalt der Vena jugularis interna und vom arteriellen Blut (LENNOX, W.G., GIBBS, E.L., 1935) oder bei Verwendung von thermoelektrischen Messungen (DUMKE, P.R., 1943), durch Registrierung des Liquordruckes nach Drosselung der Jugularvenen (FERRIS, E.B. jr., 1941), sind manche Einblicke in die Zirkulation des menschlichen Gehirnes erworben worden. KETY u. Mitarb. 1950, arbeiteten die Stickoxydulmethode aus, die uns ein wesentliches Stück weiter brachte und stellte weitere quantitative klinische Informationen zur Verfügung. Diese Methode beruht auf dem Fick'schen Prinzip der Minutenvolumenbestimmung: Das Volumen des Blutes, das in einer bestimmten Zeit durch ein Organ fließt, ergibt sich aus der Menge eines von diesem Organ aufgenommenen Gases (N_2O) und der arteriovenösen Differenz der vom Blut geförderten Gasmengen.

Die Bestimmung der Hirndurchblutung mit der Stickoxydulmethode hat bei Gesunden im Mittel eine Durchblutungsgröße von $58 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$ Hirngewebe in der Minute ergeben. Das Gehirn erhält somit bei einem Gesamtgewicht von ca. 1400 g $14 \times 58 = 800 \text{ cm}^3$ Blut in der Minute, das sind 15 bis 20 % des normalen Herzminutenvolumens im Ruhezustand für ein Organ, das nur 2 % des Körpergewichtes ausmacht. In 24 Stunden strömen rund 1200 Liter Blut durch das Gehirn (BERNSMEIER, A., 1959).

Die Strömungsgeschwindigkeit des Gehirns (sowie die Zirkulation durch irgend ein anderes Organ) ist von zwei Faktoren abhängig, wobei jeder dieser Faktoren das Resultat einer Menge

von verschiedenen Variablen sein mag. Diese Faktoren sind:

1) Das Blutdruckgefälle, d.h. die Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Druck in der Höhe des Craniums. 2) Die Behinderung der Gehirndurchblutung durch den Strömungswiderstand der Gehirngefäße. Der Reibungswiderstand spielt eine geringe Rolle (KETY, 1950).

2) Das cerebrale Blutdruckgefälle: Es wird praktisch hauptsächlich durch Messungen des mittleren arteriellen Blutdruckes festgestellt. Der Venendruck wird im allgemeinen gleichgesetzt, obwohl durch gewisse Zustände, beispielsweise bei Herzversagen, eine allgemeine Erhöhung des venösen Druckes entsteht; dadurch ergibt sich eine Herabsetzung in der Druckdifferenz und damit auch der Durchblutung. Untersuchungen an gesunden Menschen bekräftigen die Theorie, daß ein normaler arterieller Blutdruck durch viele homöostatische Mechanismen (wie den Pressorezeptorenreflex und die zentrale Regulierung des peripheren Gefäßtonus) möglichst konstant gehalten wird, solange der Durchschnittswert des arteriellen Blutdruckes über einem kritischen Minimum steht. Cerebrale Durchblutung wird unter dieser Voraussetzung durch Veränderungen im cerebro-vasculären Widerstand, die funktioneller und organischer Natur sein können. Die begleitenden Syncopen des Carotis-sinus-Syndroms, Morgani-Adam-Stokes Syndroms, gewöhnlicher Ohnmacht, ebenso wie schwere cerebrale Störungen im Verlauf eines haemorrhagischen und traumatischen Kollaps, sind Beispiele von cerebraler zirkulatorischer Insuffizienz auf Grund eines nicht ausreichenden Blutdruckes (KETY, 1950).

3) Cerebrovasculärer Widerstand: Der cerebrovasculäre Widerstand wird in Einheiten des Blutdruckgefälles errechnet. Er gibt ein Bild über die totale Durchblutung des Gehirns, der durchschnittliche Normalwert ist 1,6 mm Hg/ml/100 g Gehirn/min. Er repräsentiert alle Faktoren, die das Fließen des Blutes durch das Gehirn behindern. Es handelt sich um den intracranialen Druck, Blutviscosität, organische Veränderungen sowie funktionelle Spannungszustände der Gehirngefäße.

(a) Intracranialer Druck: Die dünnwandigen Gefäße des Gehirns, eingetaucht in cerebrospinale Flüssigkeit, zeigen die Druckveränderungen ihres Mediums. Wenn der intracraniale Druck steigt, wie es beispielsweise bei platzeinnehmenden Gehirntumoren geschieht, werden die Gefäße zusammengepresst und der cerebrovasculäre Widerstand steigt in einem entsprechenden Grade an (KETTY, S.S., SHENKIN, H.A. u. SCHMIDT, C.F., 1948). Dieser sollte sich theoretisch in einer Reduktion der Gehirndurchblutung zu erkennen geben, aber die Steigerung im Blutdruck, welche oft den vermehrten Intracranialdruck begleitet, bewirkt teilweise eine Kompensation und führt damit häufig noch zu einer normalen Durchblutung. Bei übermäßiger Steigerung im cerebrospinalen Flüssigkeitsdruck von über 400 mm Wasser wird auch die Blutdruckssteigerung unzureichend, und es entsteht eine mangelhafte Cerebraldurchblutung. Andererseits hat die cerebrospinale Flüssigkeit eine wichtige Funktion in dem homöostatischen Kreislauf des Gehirns. Die einzigen wichtigen Ausdehnungsmöglichkeiten des Schädelinhaltes liegen in den Venen, da diese in direkter Verbindung mit den großen Körpervenien stehen; die cerebrospinale Flüssigkeit wird, vom hydraulischen Standpunkt aus gesehen, ein Teil des venösen Systems des Körpers.

(b) Hirngefäßtonus: Für die normalen und pathologischen Zustände bedeutet diese Funktion die fundamentale Regulation der Gehirnernährung. Bei akuter Verengung oder Erweiterung der Haupthirngefäße, ob lokalisiert oder nicht, setzen immer Ausgleichsvorgänge ein; durch gewisse neurogene Mechanismen oder Medikamente können Veränderungen im cerebrovasculären Tonus geschaffen werden (KETY, 1950).

Der größte Teil cerebrovasculären Widerstandes liegt in dem Strömungswiderstand, der dem Blut begegnet, wenn es in langen, engen Gefäßen, besonders den Arteriolen, entlang fließt. Diese Resistenz verändert sich mit dem Gefäßdurchmesser wesentlich. Der Durchmesser der Gefäße ist von anatomischen und pathologischen Veränderungen abhängig, die die Gehirngefäße beeinflussen und eventuell (wie bei Arteriosclerose) eine Erhöhung des cerebrovasculären Widerstandes bewirken (SCHIEVE, J.F. u. WILSON, W.P., 1953).

Die normale Regulierung und Homöostase des Gehirnkreislaufes wird hauptsächlich durch Veränderung des Durchmessers oder der Spannungszustände der Gehirngefäße erreicht und hat infolgedessen eine Wirkung auf den cerebrovasculären Widerstand. Die medikamentöse Bekämpfung von Gehirndurchblutungskrankheiten erstrebt einen Einfluß auf den cerebrovasculären Tonus (KETY, 1950).

(c) Die neurogene Kontrolle des Gehirnkreislaufes ist schwer zu definieren. Die sympathische Innervation der Gehirngefäße stammt aus Synapsen im Ganglion stellatum, Ganglion cervicale superior und in kleinen intermediären Ganglien innerhalb des Nervus caroticus und bilden die sympathischen Nervenplexus der Arteriae vertebrales, carotica interna und Circulus Willisii (BEST u. TAYLOR, 1960).

Anaesthesierte Tiere zeigen bei Reizung des cervicalen Grenzstranges eine Vasokonstriktion der Hirngefäße (SCHMIDT u. HENDRIX, 1937). Nach einem Procain-Block des Ganglion stellatum konnte eine Verengung der Gehirngefäße, Veränderung der cerebrovasculären Resistenz oder Durchblutung nicht mehr bewiesen werden (HARMEL, M.H., 1949). Chirurgische Entfernung des Ganglion stellatum beiderseits konnte bei postencephalitischer parkinsonscher Krankheit eine bedeutsame Vermehrung der Durchblutung bewirken (SHENKIN, 1953).

4) Einfluß respiratorischer Gase

Im Vergleich zur neurogenen Kontrolle üben chemische Substanzen größere erkennbare Wirkungen auf den cerebrovasculären Tonus aus. Eine große Zahl von Experimenten mit Kohlensäure an Tieren zeigte einen Dilatationseffekt an Gehirngefäßen (SCHMIDT u. KETY, 1945). Weitere Experimente an normalen jungen Männern ergaben, nachdem sie eine Kohlensäurekonzentration von 5-7 % eingeatmet hatten, eine 75 % ige Erhöhung der normalen cerebralen Durchblutung (SCHMIDT u. KETY, 1945).

Ein sehr wichtiger Faktor bei der Regulierung des cerebrovasculären Widerstandes ist die Sauerstoffspannung. Die Beatmung eines 10 % Sauerstoffatemgemisch zeigte eine wesentliche Vermehrung der cerebralen Durchblutung, obwohl der Blutdruck gefallen war (SCHMIDT u. KETY, 1945). Das zeigt sich ganz klar bei Lungenkrankheiten, wobei Anoxaemie und Hypercapnie convergieren und eine zweifache Vermehrung der Gehirndurchblutung entsteht (KETY, 1950).

Ein bedeutender Faktor, in seiner Wichtigkeit sehr schwer von der CO_2 -Spannung zu trennen, ist die Wasserstoffionen-Konzentration. Einatmung von 5-7 % iger Kohlensäure zeigt eine leichte Azidose (arteriell pH 7,33), Hyperventilation dagegen eine schwere Alkalose (arteriell pH 7,54), was vermuten läßt, daß die Effekte von CO_2 -Konzentration am Gehirngefäßtonus wahrscheinlich nur auf dem Wege über Wasserstoffionen bewirkt werden (SCHMIDT u. KETY, 1945). KETY (1950) stellte an einem klinischen Fall von diabetischem Koma fest, daß eine vermehrte Wasserstoffionenkonzentration im Blut existiert und gleichzeitig eine erstaunliche Herabsetzung der Kohlensäurespannung entsteht. Trotz eines peripheren Kollapses waren die Gefäße dilatiert und die Gehirndurchblutung war ausreichend.

GIBBS u. Mitarb. (1947) demonstrierten, daß die Glukose die Hauptnahrung des Gehirnes ist. Eine genaue Analyse von arteriellem und venösem cerebralen Blut ergab einen cerebralen respiratorischen Quotienten von 0,99 (fast ein vollkommener Verbrauch des Kohlenhydrates). Untersuchungen von Blut, das Glukose, Sauerstoff und Milchsäure enthält, zeigten, daß fast der ganze Sauerstoff für die komplette Oxydation der Glukose vom Gehirn verbraucht wurde. Nur ein kleiner Teil des Sauerstoffes wird in dem anaeroben Metabolismus für den Glukoseabbau zur Milchsäure verwendet (GIBBS u. Mitarb., 1942).

Untersuchungen von KETY (1950) und SCHMIDT (1950) bewiesen eine erstaunliche Korrelation zwischen der cerebralen Funktion und dem cerebralen Stoffwechsel. Der letztere läßt sich in Einheiten Sauerstoff/100 g Gehirn/Minute messen. Beim erwachsenen Menschen mit vollem Bewußtsein liegt der Wert bei 3,3 ml Sauerstoff/100 g/min.

Bei nicht bewußtlosen oder verwirrten Patienten, die unter Azidose, intracranialem Druck oder Hypoglycämie leiden, fällt der durchschnittliche Wert auf 2,6 ml. Man findet hingegen an Patienten, die aus irgendeiner Ursache bewußtlos sind, eine erhebliche Herabsetzung des cerebralen Stoffwechsels. In diesem Falle spricht man von einem Durchschnittswert von 2,0 ml/100 g Gehirn/min; es handelt sich also um eine 40 % ige Herabsetzung des Normalwertes (KETY, 1950 und SCHMIDT, 1950).

In Ergänzung zu den vorher erwähnten Substanzen ist eine weitere Zahl von Medikamenten imstande, auf den cerebrovasculären Tonus einzuwirken.

II. Untersuchungsmethoden der cerebralen Zirkulation.

BOVET et GATTIE (1961) diskutieren folgende, am häufigsten verwendete, Methoden:

A - Indirekte Methode:

- 1) Techniken, durch welche die Cerebraldurchblutung oder der intracraniale venöse Druck gemessen wird.
- 2) Untersuchungen durch Austausch von neutralen Gasen (KETY u. SCHMIDT, 1950, mit N_2O) oder Verdünnung von gefärbten Indikatoren.
- 3) Flethysmographische Techniken von verschiedenen Typen: Bestimmung des intracranialen oder cerebrospinalen Druckes und Rheographie.

B - Direkte Methode:

- 4) Methoden, die auf der cerebralen Durchblutungsmessung von lebenden Tieren oder auf Durchströmungsversuchen des isolierten Kopfes basieren.
- 5) Röntgenologische Techniken, hauptsächlich angiographische Serien nach Injektion eines Kontrastmittels.

- 6) Bestimmung der lokalen Durchblutung durch direkte Beobachtung mittels eines Fensters der Pia-Mater-Gefäße, thermoelektrische Techniken, Aufnahme des pH oder Sauerstoffinhaltes der Gewebe und autoradiographische Untersuchung von "markierten" neutralen Gasen.

BOVET et al (1961) ermittelten den venösen Druck und die venöse Durchblutung durch Benutzung eines in der Vena jugularis in eine periphere Richtung eingeführten Katheters. Dieses Verfahren eignet sich besonders für die laufende Aufnahme von durch Medikamenten hervorgerufenen Kreislaufveränderungen.

Die einzigen bis jetzt beobachteten eindrucksvollen Veränderungen im cerebralen Tonus sind durch chemische Substanzen entstanden. Diese schließen nicht nur pharmakologische Wirkstoffe, sondern auch Substanzen von physiologischer Bedeutung ein. Eine Zusammenfassung dieser endogenen chemischen Substanzen, die den cerebrovasculären Tonus regulieren, folgt.

Untersuchungsmethoden an Tieren und an Menschen demonstrieren, daß die respiratorischen Gase, wie stets ergänzend betont, einen großen Einfluß auf den Tonus der Gehirngefäße ausüben. Wie vorher schon erwähnt, erweitert eine vermehrte Kohlensäurespannung die Gehirngefäße, und es tritt eine Steigerung der Gehirndurchblutung ein. Gegensätzliche Veränderungen treten auf, wenn eine Reduktion im Blut pCO_2 , wie bei Hyperventilation, entsteht. Eine substantielle Herabsetzung des cerebrovasculären Widerstandes und einer gesteigerten cerebralen Durchblutung wird durch Hypoxaemie, verbunden mit der Einatmung von Luft, die nur 10 % Sauerstoff enthält, verursacht. Eine weitere Verengung der cerebralen Gefäße und gleichzeitige Herabsetzung der cerebralen Durchblutung kommt durch erhöhten Sauerstoff-Partialdruck des Blutes pO_2 zustande und wird bei Einatmung von hohen Sauerstoffkonzentrationen, entweder bei

normalem oder gesteigertem atmosphärischen Druck, verursacht. Diese Effekte sind im Vergleich zu einem niedrigen $p\text{CO}_2$ gering, sie dürften gegenüber der Hypocapnie geringere Bedeutung haben (SOKOLOFF, L., 1959).

Auf Grund des heutigen Wissens behauptet SOKOLOFF, daß die normale Regulierung der Gehirnzirkulation vermutlich von zwei Faktoren abhängig ist; beide sind wichtig, um eine konstante Cerebraldurchblutung oder Homöostase zu halten. Erstens wird der durchschnittliche Wert des arteriellen Blutdruckes durch nervöse vasomotorische Reflexe barorezeptorischen Types in Schädelhöhe konstant gehalten. Die Gehirngefäße scheinen unabhängig von solchen n e r v a l e n vasomotorischen Mechanismen zu sein, sie sind individuell unbeeinflussbar zur vasculären Einstellung. Daraus ergibt sich, daß die cerebrale Durchblutung auf Kosten anderer Gewebe konstant gehalten wird. Zweitens wird der Tonus der Gehirngefäße durch c h e m i s c h e Substanzen, die im Gehirnstoffwechsel eine chemische homöostatische Rolle spielen, reguliert. Durch diese homöostatischen Mechanismen wird die Gehirndurchblutung, sowohl beim Ruhe-Stoffwechsel als auch bei funktioneller Aktivität, gesteuert. Ferner erhält die chemische Regulation des Gehirngefäßtonus einen ziemlich wirksamen Ausgleichsmechanismus gegen mäßige Veränderungen im arteriellen Blutdruck. Die cerebrale Durchblutung ist dadurch reichlich mit Regulationen versorgt, von denen sie konstant gehalten wird; sie kann aber in gewissem Umfange durch Arzneimittel beeinflusst werden.

Die vorhergehenden Ausführungen betonen die erstaunliche Stabilität der Gehirndurchblutung und die Mechanismen, die sie normalerweise in einem relativ engen Bereich konstant halten.

In gewissen Fällen kann sie mit Hilfe von exogenen Einflüssen überschritten werden, wenn beispielsweise durch Arzneitherapie eine Verordnung der cerebralen Zirkulation angestrebt wird. Auf der anderen Seite üben Medikamente, die für andere Zwecke in Therapie und Forschung verwendet werden, eine Nebenwirkung auf den Gehirnkreislauf aus. Das Thema der Wirkung von Medikamenten auf ein vitales Organ, wie das Gehirn, ist ebenso von theoretischer Wichtigkeit wie von praktischem Interesse.

Die Medikamente sind in der vorliegenden Diskussion gruppiert nach der chemischen Einteilung oder der häufigsten pharmakologischen Wirkung und nicht nach ihrem Effekt auf den Gehirnkreislauf.

Der Literatur kann entnommen werden, daß nahezu sämtliche klinisch gebräuchlichen vasoaktiven Pharmaka hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Hirnkreislauf untersucht worden sind.

Es würde den Rahmen dieser Arbeit beträchtlich überschritten haben, wenn hier eine vollständige Aufzählung stattfinden würde.

Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich daher absichtlich auf:

- 1) Sympathicomimetica; 2) Parasympathicomimetica;
- 3) Nikotin und verwandte Stoffe (Ganglionerregende Mittel);
- 4) Postganglionäre cholinergisch blockierende Pharmaka;
- 5) Neuromuskulärblockierende Mittel; 6) Xanthine;
- 7) Zentralerregende Pharmaka; 8) Vasodilatoren;
- 9) Spasmolytika.

(Hinsichtlich der Wirkung von folgenden Medikamenten:

Stoffe mit depressorischer Wirkung auf das Zentralnervensystem;

Hormone;

Sympathicolytika;

Ganglionblocker;

Antihypertonika

darf auf VOZEOIAS, S., Inaugural - Dissertation, Mainz, 1962, verwiesen werden.)

III. Einfluß von Pharmaka auf den Gehirnkreislauf

a) Sympathicomimetische Medikamente: Von den vielen sympathicomimetischen Medikamenten wurde die Wirkung der natürlich vorkommenden Nebennierenmarkamine auf die Gehirndurchblutung ausführlich untersucht.

Im Nebennierenmark kommen Adrenalin (Epinephrin) und Noradrenalin (Arterenol) vor, wobei der prozentuale Anteil beide Substanzen in Abhängigkeit von der Species wechselt. Adrenalin bewirkt in physiologischen Dosen Steigerung des Schlag- und Minutenvolumens, Erweiterung der Muskelgefäße bei Konstriktion der Hautgefäße und dient im Rahmen der Notfallsreaktion der Leistungssteigerung für Kampf oder Flucht. In höheren Dosen löst es Vaskonstriktion und Blutdruckanstieg aus. Im übrigen ist es ein Pressoramin mit verschiedenen pharmakologischen Wirkungen, und es hat eine Menge von weiteren zirkulatorischen und metabolischen Funktionen (MADISON, L.L., 1950), einschließlich diejenigen auf das Gehirn (SENSENBACH, W. u. Mitarb., 1953).

1- Adrenalin.⁺) Untersuchungen von Adrenalin von T i e r e n auf die Gehirndurchblutung zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Örtliche Anwendung verursacht in großen Dosen auf die oberflächlichen Gehirngefäße keine Wirkung (FLOREY, 1925), aber Untersucher stellten doch später einen konstriktorischen Effekt auf die Pia-Gefäße fest (WOLFF, 1936). Andere Experimente wiederum ergaben,

⁺) siehe Pharmakaverzeichnis Seite 46

daß Injektion in die A. carotis externa eine Konstriktion der Pia-Gefäße und eine herabgesetzte Durchblutung in der arteriellen Versorgung des Gehirnkreislaufes verursacht hat (WOLFF, 1936); weitere Forschungen glaubten wiederum eine Piavasodilatation und eine gesteigerte Durchblutung in verschiedenen Teilen des Gehirns, die durch lokal angebrachte "Thermocouples" gemessen wurden, beweisen zu können. Als Folge einer intravenösen Gabe fand WOLFF (1936), daß Adrenalin entweder dilatiert, kontrahiert oder keinen Effekt auf die Pia-Gefäße ausübt. Weiter demonstrierte WOLFF eine Vermehrung des Gehirnvolumens und des cerebrospinalen Flüssigkeitsdruckes; Erhöhung, Erniedrigung, Vermehrung oder eventuelle Herabsetzung der cerebralen- oder Rückenmarkblutversorgung und eine Vermehrung des einfließenden arteriellen Blutes in den isolierten Gehirnkreislauf. SOKOLOFF (1959) zeigte diese Widersprüche durch Verwendung verschiedener Dosen und deren Effekte auf den Blutdruck; infolge von örtlicher Verwendung oder intraarteriellen Injektionen kleiner Dosen verursacht Adrenalin sowohl eine reduzierte Durchblutung, als auch eine konstriktorische Wirkung auf die Gehirngefäße. FOG (1938) beobachtete bei künstlich konstant gehaltenem Blutdruck, daß intravenöse Injektionen von Epinephrin ständig konstriktorisch auf die Pia-Gefäße wirkten, und daß nur im Falle von Blutdruckssteigerung eine Dilatation entsteht.

PINESINGER u. PUTNAM (1933) stellten gleiche konstriktorische Wirkungen an Pia-Gefäßen und der Durchblutung von besprengten Katzen- und Affengehirnen fest, nachdem man der Besprengungsflüssigkeit Adrenalin zugegeben hatte.

Human-Experimente an unanaesthesierten Menschen haben keine cerebrale vasokonstriktorische Wirkung von Epinephrin gezeigt. GIBBS u. Mitarb. (1935) erlangten nach intravenösen Pressordosen von Epinephrin eine bemerkenswerte parallele Steigerung der cerebralen Durchblutung und des arteriellen Blutdruckes durch Verwendung des "thermo-electric flow recorders", welcher in die Vena jugularis interna eingesetzt wurde. Ähnliche Ergebnisse wurden durch quantitative Untersuchungen an Menschen durch die Stickoxydul-Methode von KETY (1950) ermittelt. Um eine 20 % ige Steigerung im arteriellen Blutdruck zu erreichen, stellten KING u. Mitarb. (1952) fest, daß eine laufende intravenöse Infusion von synthetischem Epinephrin in genügender Menge (19-73 microgramm/min.) nötig ist. Daraus ergab sich ungefähr eine proportionale Vermehrung der Cerebraldurchblutung und des Sauerstoffverbrauches ohne Veränderung des cerebrovasculären Widerstandes. SENSENBACH u. Mitarb. (1953) studierten an Menschen vergleichbare Effekte durch intramusculäre Injektion eines synthetischen Adrenalin und Adrenalin (U.S.P.) an Öl. Beide Präparate ergaben bei Dosen zwischen 0,6 und 1,4 mg gleiche Ergebnisse, nämlich eine kleine, jedoch signifikante Herabsetzung im durchschnittlichen arteriellen Blutdruck und keine Veränderung in der cerebralen Hämodynamik und im Stoffwechsel. Die Verschiedenheit dieser Ergebnisse hinsichtlich der hämodynamischen Funktion schreiben die Autoren den unterschiedlichen Dosen und Verwendungsmethoden zu.

SOKOLOFF (1959) stellte bei seinen Betrachtungen fest, daß vernachlässigt wurde, den Unterschied in den cerebralen Stoffwechsel-Effekten auf der gleichen Basis zu erklären. Stattdessen interpretierten KING und KETY ihre Befunde als einen Beweis, daß der

Gehirnstoffwechsel normalerweise bei seiner maximalen Kapazität funktioniert. Eine Erklärung wäre in den Differenzen der Mengen von zirkulierendem Adrenalin nach zwei Verwendungsarten begründet, denn niedrige Konzentrationen von Adrenalin sind ohne Effekt, und hohe Konzentrationen verursachen eine Steigerung des Stoffwechsels (GRIFFITH, 1951).

Zusammengefaßt kann von folgendem Ergebnis die Wirkung von Adrenalin auf den Gehirnkreislauf gesprochen werden:
An Tieren zeigte es nur einen ganz geringen cerebralen vaso-konstriktorischen Effekt. Es hat eine schwache konstriktorische Wirkung, die (entweder durch passive Dilatation als Folge sekundär einer Steigerung des arteriellen Blutdruckes (WOLFF, 1936) oder durch chemische vasodilatorische Effekte eines gesteigerten cerebralen Stoffwechsels) überwunden werden kann (KETTY et al, 1950). Wenn der Durchblutungsdruck kaum oder nur geringe Veränderung zeigt oder der Blutdruck höher wird, zieht er eine passive cerebrale Durchblutungszunahme nach sich. SENSENBACH u. Mitarb. (1953) ist der Ansicht, daß Pressordosen von Adrenalin in ungenügenden Mengen kaum einen Effekt auf den Gehirnkreislauf oder Stoffwechsel ausüben, jedoch steigt die cerebrale Durchblutung proportional zu dem mittleren arteriellen Blutdruck, daß sich aber die cerebrovasculäre Vasokonstriktion dabei nicht zu verändern brauche.

2- Noradrenalin: L-Nor-Epinephrin wurde im Vergleich zu Epinephrin wenig untersucht, aber diese Ergebnisse sind klar und konstant. Am normotonischen Menschen wurden Pressordosen von 1-Arterenol durch intramuskuläre (0,5-1,0 mg) (SENSENBACH et al, 1953) und durch intravenöse Dauerinfusion (0,1-0,4 microgramm/kilo/min.)

verwendet (MOYER, J.H., MORRIS, G. und SNYDER, H., 1954). Dieses Medikament wirkt konstriktorisch auf die Gehirngefäße und steigert den cerebrovasculären Widerstand. Diese Steigerung war wesentlich größer als die des arteriellen Blutdruckes; daraus folgerten die Autoren eine Reduktion in der Cerebraldurchblutung und einen unveränderten Cerebralstoffwechsel. SOKOLOFF (1959) meint, daß diese cerebralen-hämodynamischen Veränderungen nur bedingt, und zwar bei wenig verändertem Minutenvolumen, entstehen, wie GOLDENBERG u. Mitarb. (1949) auch angaben. Sie sagten, daß bei normotonischen Individuen 1-Nor-Epinephrin zu einer neuen Verteilung des Minutenvolumens führt, wobei das Gehirn benachteiligt wird.

In klinischen Fällen von arterieller Hypotonie, beispielsweise bei Kollaps und Schock, wo die cerebrale Durchblutung schon reduziert ist (STONE et al, 1955), könnte daher die Verwendung dieses Arzneimittels theoretisch trotz seines Pressoreffektes schädlich sein.

SOKOLOFF (1959) statuierte, daß 1-Nor-Epinephrin einen umgekehrten Effekt bei Hypotonie zeigt. Bei einer induzierten Hypotonie des Menschen, hervorgerufen durch Ganglien blockierende Mittel, konnte nach Verwendung von 1-Nor-Epinephrin-Infusion eine Wiederherstellung des Blutdruckes verzeichnet werden. Die cerebrovasculäre Resistenz wird auch erhöht, aber im Verhältnis zum arteriellen Blutdruck nur gering, so daß die Cerebraldurchblutung wieder zum normalen Grad ansteigt (MOYER et al, 1954).

FRANK et al (1956) demonstrierten am haemorrhagischen Kollaps bei Tieren, daß während des Pressoreffektes sowohl eine Durchblutungssteigerung als auch eine Steigerung der Sauerstoffspannung im Gehirn entsteht; gleichzeitig wird durch Noradrenalin

die Durchblutung der Herzkranzgefäße und der Nebenniere vermehrt, die Nierendurchblutung reduziert und die Leberdurchblutung nicht verändert.

SOKOLOFF u. Mitarb. (1959) beobachteten die verschiedene Wirkung von 1-Noradrenalin auf den Gehirnkreislauf in normotonischen und hypotonischen Fällen, die nicht nur einfach durch seinen Pressoreffekt erklärt werden kann, weil die Pressorwirkung in beiden Fällen eine Blutdruckerhöhung verursacht. Ebenfalls kann die Wirkung nicht einer herabgesetzten cerebralen vasokonstriktorischen Reaktion, wie bei einer durch ganglienblockierende Mittel verursachten Hypotonie, zugeschrieben werden. Seine Erklärung liegt in der Differenz des Pressor-Mechanismus und seines quantitativen Verhältnisses zu der Veränderung der cerebrovasculären Widerstände. Beim normalen Zustand wird der vasokonstriktorische Effekt des Medikamentes auf die Blutspeicherräume durch Anregung der pressorezeptorischen Reflexe nach Steigerung des Blutdruckes zu einem gewissen Grade antagonisiert. Die Gehirngefäße werden anscheinend nicht von diesen Reflexen berührt (SCHMIDT, C.F., 1950). Da das Minutenvolumen nicht gesteigert ist, erhöht sich die cerebrovasculäre Resistenz unproportional zu dem arteriellen Blutdruck, und es entsteht eine Herabsetzung der Gehirndurchblutung (GOLDENBERG, 1949). Während einer Hypotonie, induziert durch Ganglion-Blockade, wird die antagonistische Reaktion auf die pressorezeptorischen Reflexe im peripheren Kreislauf unterbrochen. Die konstriktorische Wirkung des Arzneimittels auf das Gehirngefäßsystem ist also nicht größer als anderswo, man könnte eher sagen geringer, und zwar auf Grund der entgegengesetzten Wirkung der chemischen homöostatischen Mechanismen durch Produkte des Gehirnstoffwechsels.

Um eine cerebrale Vasodilatation zu erzeugen werden sie aktiver, womit sie einer Reduktion in der Durchblutung, wie bei Hypotonie, entgegenwirken (MOYER u. Mitarb., 1954).

Auf andere Teile des Gefäßsystems sind solche Mechanismen nicht besonders wirkungsvoll, weil sie im Gegensatz zum Gehirnkreislauf durch Ganglionblockade schon dilatiert wurden.

1-Noradrenalin steigert den gesamten peripheren vasculären Widerstand und den arteriellen Blutdruck zu einem höheren Grade als den cerebrovasculären Widerstand; es entsteht also eine Erhöhung der cerebralen Durchblutung (SOKOLOFF, 1959).

Die Wirkung der Mechanismen bei einer durch Schock hervor-
gehenden Hypotonie kann mangels Angaben nicht ganz erklärt werden. Eine Vermehrung der cerebralen Durchblutung durch Pressor-
dosen von 1-Noradrenalin wurde bei Hunden im haemorrhagischen
Kollapszustand berichtet. (FRANK u. Mitarb., 1956). FRANK u.
Mitarb. (1956) beobachteten, daß bei gewissen Graden von
haemorrhagischem Schock des Hundes 1-Noradrenalin die Cerebral-
durchblutung vermehrt, wenn die Pressorreaktion nicht nur durch
periphere Vasokonstriktion, sondern auch durch eine Steigerung
des Minutenvolumens entsteht.

Laut FAZEKAS u. Mitarb. (1953) deuten die meisten Ergeb-
nisse von Arterenol (Noradrenalin), anscheinend mehr als bei
Adrenalin, auf einen zentralen neurohumoralen Überträger in
gewissen subcortikalen Gegenden. KETY (1950) postulierte, daß
eine Sekretion von Adrenalin, verbunden mit Angstzuständen,
imstande ist, den cerebralen Sauerstoffverbrauch zu vermehren.
FAZEKAS (1953) konnte keine Veränderung im cerebralen Sauerstoff-
verbrauch mit Angstzuständen in Zusammenhang bringen und faßt den

Effekt dieser Drogen folgendermaßen zusammen: "Sie verbessern weder den Gehirnkreislauf noch den Stoffwechsel, sie sind gefährlich und dürfen mit Berechtigung nur unter dringenden Umständen, zum Beispiel bei vasculärem Kollaps, verabreicht werden."

SENSENBACH u. Mitarb. (1953) konnten keine demonstrierbaren Veränderungen bei Menschen im cerebralen Sauerstoffverbrauch nach Verwendung von Arterenol (Noradrenalin) oder Adrenalin anführen, und andererseits konnten KING u. Mitarb. (1952) eine bedeutende Steigerung des cerebralen Sauerstoffverbrauches bei Adrenalin angeben. FAZEKAS u. Mitarb. (1960) übernehmen die Erklärung dieses Widerspruches. Als Folge der entsprechenden Vermehrung im durchschnittlichen arteriellen Blutdruck und der cerebralen vasculären Widerstände ergab sich bei Untersuchung von FAZEKAS keine wesentliche Veränderung der durchschnittlichen cerebralen Durchblutung; die Werte sind jeweils 42,7 ml/100 g Gehirn/min. Die cerebrale arterio-venöse Sauerstoffdifferenz zeigte auch keine Veränderung ihres Durchschnittswertes von 2,5 und 2,6 ml/100 g Gehirn/min. vor und während Infusion von Noradrenalin. Bei dem gleichen Experiment zeigte Adrenalin eine proportionale Vermehrung des cerebrovasculären Widerstandes und keine besondere Veränderung in der mittleren cerebralen Durchblutung.

Der cerebrale Sauerstoffverbrauch zeigte beim Tierversuch laut FAZEKAS keine bedeutsame Veränderung nach Verwendung von Noradrenalin (Arterenol) oder Adrenalin. In Bezug auf die fehlende Veränderung im Sauerstoffverbrauch von Adrenalin, stimmen die Beobachtungen von KING, SOKOLOFF u. WECHSLER nicht überein.

3- Andere sympathicomimetische Arzneimittel:

a. Das synthetische vasopressorische Amin Metaraminol verursacht beim normotonischen und hypotonischen Menschen fast dieselben Effekte auf den Gehirnkreislauf wie die gleichen Pressordosen des 1-Noradrenalin (MOYER u. Mitarb., 1954).

b. Ein anderes synthetisches sympathicomimetisches Amin, Mephentermine-Sulfat, bewirkt, wenn es normalen Menschen in genügenden Mengen intravenös infundiert wird, eine mäßige Erhöhung des arteriellen Blutdruckes, und des weiteren erhöht es den cerebralen Stoffwechsel wesentlich. Die Steigerung der Cerebraldurchblutung ist anscheinend minimal und wirkt nicht auf den vasculären Widerstand; die Wirkung von Mephenterminesulfaten ähnelt der des Epinephrins (RICHARDSON u. Mitarb., 1957).

c. Qualitative Ergebnisse einer Vermehrung in der Hirnrindendurchblutung nach intravenösen Injektionen der Pressordosen von Phenylephrin Hydrochlorid wurden bei anaesthesierten Hunden erlangt (HINWICH et al, 1943).

d. Amphetamin übt auch keinen bemerkenswerten Effekt auf den Gehirnkreislauf aus. Während unverändertem arteriellem Druck bei anaesthesierten Affen ergaben intraarterielle Injektionen eine leichte reduzierte Durchblutung, welche einen Grad von cerebraler Vasokonstriktion andeutete; intravenöse Dosen bei 5 mg waren ohne konsequente Effekte auf die Cerebraldurchblutung und den Stoffwechsel (DUMKE u. SCHMIDT, 1943). Nach intravenöser Injektion von 20 mg Amphetamin Sulfat bei normalen Menschen wurde nur ein erhöhter arterieller Blutdruck festgestellt, es zeigten sich keine Effekte auf den Gehirnkreislauf und die

Stoffwechselfunktion; bei fast bewußtlosen Patienten konnten keinerlei Effekte bewiesen werden (SHEMKIN, H.A., 1951).

b) Parasympathomimetische Medikamente:

1- Acetylcholin: Obwohl der Gehirnkreislauf wahrscheinlich keine bedeutsame parasympathomimetische nervöse Kontrolle hat, sind die Cholinester imstande, eine Dilatation der Gehirngefäße zu verursachen (SCHMIDT, C.F., 1950). Intravenöse Injektion von Acetylcholin bei Katzen zeigte WOLFF (1936) eine Dilatation an den Pia-Gefäßen, vermehrtes Gehirnvolumen und einen gesteigerten cerebrospinalen Flüssigkeitsdruck. Die dadurch entstandene Herabsetzung des Blutdruckes erniedrigt zeitweilig, trotz der cerebralen Vasodilatation, die Cerebraldurchblutung. Wie jedoch schon bei den "Thermocouple Techniques" angedeutet, ist die Herabsetzung der cerebralen Durchblutung nur vorübergehend; sie kann beim Zurückgang des Blutdruckes zum normalen Zustand zu einem beträchtlichen Grad erhöht werden (WOLFF, H.G., 1936). Acetylcholin steigerte die Durchblutung nach intracarotidalen Injektionen in dem parietalen Teil des Cortex der Katze und des Kaninchens (SCHMIDT, 1937).

2- Acetyl-Methylcholin: Die gleiche Wirkung schrieb man dem Acetyl-Methylcholin zu. NORCROSS (1938) berichtet, daß es bei intravenöser Injektion zu Acetylcholin eine geringere, aber gleichzeitig verlängerte Vermehrung der Durchblutung des parietalen Cortex der Katze verursachte. Intraarteriell injiziert ist Metacholin wahrscheinlich ein starker Vasodilator (SCHMIDT, 1937). Beide Progen wirken mehr auf die extracerebrale als auf die intracraniale Durchblutungssteigerung. DUMKE u. SCHMIDT (1943)

bekräftigten bei quantitativen Untersuchungen an Affen die cerebralen vasodilatorischen Eigenschaften von Metacholin; intra-arterielle Injektionen in Dosen von 0,1 mg demonstrierten regelmäßig eine mäßige Steigerung der cerebralen Durchblutung und gleichzeitig eine geringe Senkung des arteriellen Blutdruckes. Diese Effekte waren jedoch kurzfristig; komplette Erholung erfolgte nach drei Minuten.

Die Cholinester sind also fähig, eine Dilatation der Gehirn-gefäße, genau wie in anderen Teilen des Gefäßsystems, zu verursachen. Ihre Wirkung kann durch Atropin aufgehoben werden (SCHMIDT, 1950). Die cerebrale Vasodilatation entsteht durch direkte Wirkung und nicht als sekundäre Erscheinung des Gehirnkreislaufes bei Hypotonie; dadurch wird eine aktuelle Steigerung der Cerebraldurchblutung erlangt. Diese Wirkung ist jedoch vorübergehend und deshalb sind sie in ihrer Nützlich- und Wichtigkeit begrenzt (SCHMIDT, 1950).

3- Über die Effekte anderer Drogen wurden wenig zuverlässige Angaben gemacht. Laut FINESINGER u. Mitarb. (1933) entstand bei Pilocarpin, das bei konstanter Temperatur aufgeträufelt wurde, eine unwesentliche Steigerung in der Durchblutung des Katzengehirns und eine Erhöhung des cerebrospinalen Flüssigkeitsdruckes trotz einer Senkung des Systemblutdruckes. Es gibt wenig Informationen über die Effekte der Cholinesterase-Hemmer, aber SCHMIDT (1950) behauptet, daß spezifische Wirkungen unwahrscheinlich sind, da parasympathische nervöse Kontrolle der cerebralen Zirkulation funktionell nicht von Wichtigkeit zu sein scheint; SOKOLOFF (1959) erklärt, daß sie den Gehirnkreislauf beeinflussen, aber nur im Gefolge der allgemeinen Kreislauffeffekte, hauptsächlich am arteriellen Blutdruck.

c) Ganglienerregende Mittel:

1- Nicotin und verwandte Drogen: Es ist relativ wenig bekannt über Nicotin und verwandte Drogen auf cerebrale Kreislauf- und Stoffwechselfunktionen. WECHSLER (1958) hat die Wirkungen der intravenösen Injektionen von 8 - 10 mg Nicotinbase (gegeben als Nicotinbitartrat) beim Menschen mittels der Stickoxydul-Methode untersucht. Er fand, daß sie den cerebralen Sauerstoffverbrauch um ungefähr 30 % steigerten. Wahrscheinlich als eine Anpassung an den gesteigerten Stoffwechsel wurden der cerebrovasculäre Widerstand erniedrigt und der cerebrale Sauerstoffverbrauch und die Durchblutung gesteigert, trotz der antagonistischen vaso-konstriktorischen Wirkung der zusätzlich auftretenden Hyperventilation und Hypocapnie. Angstzustände und Übelsein waren die klinisch hervorstechenden Eigenschaften der Allgemeinreaktion. Das Rauchen von drei Zigaretten nacheinander blieb ohne Effekt. Die Mechanismen der Wirkung sind nicht geklärt, aber die folgenden Möglichkeiten müssen betrachtet werden: Drogen der Nicotin-gruppe stimulieren die Chemorezeptoren der Carotis und der Aorta. Die Stimulierung des Zentralnervensystems mit ihren nachfolgenden Veränderungen in der Gehirndurchblutung ist wahrscheinlich eine Folge der Aktivierung dieser Reflexe. Nicotin ist auch bekannt dafür, eine Ausschüttung von Adrenalin auszulösen, welches in genügend hohen Dosen sehr ähnliche Effekte hervorruft (GOODMAN u. GILLMAN, 1958).

KELLER (1939) hat berichtet, daß Lobelin in respiratorisch stimulierenden Dosen die Durchblutung der Arteria carotis interna bei Hunden erhöht. Da es bei diesem Tier schwierig ist, den cerebralen vom extracerebralen Kreislauf zu trennen, ist diese Wirkung auf die Gehirndurchblutung zweifelhaft.

d) Drogen, die postganglionäre cholinergische nervöse Funktionen blockieren: Experimentelle Angaben über die Antwort des

Gehirnkreislaufes auf Drogen, die hemmend auf postganglionär cholinergisch innervierte Gebilde wirken, sind dürftig. Es wurde berichtet, daß bei Katzen Atropinsulfat den cerebralen vasodilatatorischen Effekt des Acetylcholins blockiert (NORCROSS, 1938) und die leichte Gefäßerweiterung verhindert, die durch Reizung des Nervus facialis in der Nähe des Ganglion geniculatum hervorgerufen wird (FORBES u. COBB, 1938). Da weder nervöse Mechanismen noch Acetylcholin eine eindeutige Rolle in der normalen Regulation des Gehirnkreislaufes spielen, sind diese Beobachtungen wahrscheinlich von geringfügiger Bedeutung für die cerebrale Kreislaufwirkung des Atropins allein. Man schrieb dem Atropin eine vasodilatatorische Wirkung zu, weil beobachtet wurde, daß es den cerebrospinalen Flüssigkeitsdruck erhöht und die Durchmesser der oberflächlichen corticalen Gefäße bei Tieren vergrößert. Es gibt jedoch keine zuverlässigen Beweise, daß Atropin und andere ähnlich wirkende Pharmaka eine bedeutende Veränderung des Gehirnkreislaufes hervorriefen (SOKOLOFF, 1959).

e) Neuromusculär blockierende Agentien: Die Wirkungen von neuromusculären Agentien auf den Gehirnkreislauf blieben weitgehend unbestimmt. Einige qualitative Experimente an Tieren deuten an, daß diese Mittel in Dosen, die eine Hypotonie erzeugen, die Durchblutung des Zentralnervensystems erniedrigen. Bei künstlich ventilierten Kaninchen schien die Durchblutung des Rückenmarks, gemessen mit einem "thermocouple" im Gewebe, den Veränderungen des Blutdruckes, welche nach Verabreichung von d-Tubocurarin Chlorid, (U.S.P.), beobachtet wurden, zu folgen (FIELD, 1951).

Eine ähnliche parallele Beziehung zwischen Druck und Durchblutung in der Arteria carotis interna und den Occipitalarterien wurde bei Hunden beobachtet, die durch eine Kombination von Di-Tubocurarin und Hexamethonium hypoton gemacht wurden. Es stellte sich auch heraus, daß lähmende Dosen von Dihydro-B-erythroidine hydrobromide eine starke Reduktion des kortikalen O_2 -Druckes bewirkten, vermutlich wegen der Senkung der Gehirndurchblutung (SOKOLOFF, 1959).

7) Zentralnervöse Stimulantien:

Pentamethyltetranol. Es zeigte sich bei i.v. Anwendung an einem anaesthetisierten Kanarienvogel, eine beträchtliche arterielle Einfluß- und venöse Ausflußreduktion und eine schwere und prolongierte cerebrale Anämie, verbunden mit einer konvulsivischen Wirkung (LEIBEL u. HALL, 1938). FORBES u. Mitarb. (1940) demonstrierten an anaesthetisierten Katzen und Affen eine Dilatation der Pia-Gefäße, unabhängig von Blutdruckveränderung, Respiration oder konvulsivischer Aktivität. Des weiteren zeigte Pentamethylenetetrazol unwesentliche Effekte auf die Pia-Gefäße bei normalen anaesthetisierten Tieren (SOHLER u. Mitarb., 1941). SOKOLOFF (1959) erläutert, daß die Verschiedenheit der Ergebnisse wahrscheinlich auf viele Faktoren zurückzuführen ist: Art und Tiefe der Anaesthetie, Spannung der Respirationsgase im Blut, arterieller Druck, Beobachtungen von Konvulsionen in ihren einzelnen Stadien sowie auf Unzuverlässigkeit mancher Methoden.

Die Wirkung von Analeptika auf den Gehirnkreislauf wurde durch Untersuchungen von SCHMIDT u. Mitarb. (1945) erforscht. Sie verwendeten "bubble flow meter technique" an leicht anaesthetisierten Macacus-Affen. Cerebrale Durchblutung und Sauerstoff-

verbrauch stiegen stets bei Auftreten von Krämpfen, die durch intravenöse oder intracarotideale Injektionen von Metrazol, Picrotoxin und Nikethamin (Nikethamide, U.S.P.; Coramine; N, N-diethylnicotinamide) hervorgerufen wurden. Die Autoren konnten durch Prüfung der Reflexaktivität nach Konvulsion beurteilen, daß die cerebrale Durchblutung, der Stoffwechsel und die nervöse funktionelle Aktivität wesentlich reduziert waren. Bei Ausbleiben von Krämpfen verfehlten gleiche oder sogar noch größere Dosen jegliche Wirkung auf die Veränderung der Durchblutung oder den Stoffwechsel. Daraus schließen SCHMIDT u. Mitarb., daß die Durchblutungsveränderungen nicht durch unmittelbare Wirkung der Drogen auf die Gehirngefäße entstehen, sondern auf generalisierte Krämpfe zurückzuführen sind. Bei Konvulsion durch Anwendung von Strychnin und Metrazol konnten GEIGER u. MAGNES (1947) eine Vermehrung der cerebralen Durchblutung und dem Sauerstoffverbrauch in vergleichbarer Größe ermitteln.

SCHLOFF (1959) erklärt, daß die durch diese Drogen hervorgerufene Vermehrung der Cerebraldurchblutung anscheinend durch die chemischen Effekte des vermehrten cerebralen Stoffwechsels während Konvulsion vermittelt wurde. Polarographische Untersuchungen mit der Sauerstoffelektrode während Konvulsion demonstrierten eine Herabsetzung des pO_2 in cerebralen Geweben (JASPER u. ERICKSON, 1941). Bei Fehlen von Krämpfen wurde keine Vermehrung des cerebralen Stoffwechsels, keine Senkung in pO_2 und keine cerebrale Durchblutungssteigerung erzeugt, (SCHMIDT u. PENNES, 1945).

Wenn ein Anstieg der Cerebraldurchblutung auftritt, ist er proportional geringer als es für den angestiegenen Stoffwechsel

erforderlich wäre. Cerebrales Gewebe pO_2 fällt und kann während Konvulsion geringere Grade erreichen (DAVIES u. Mitarb., 1946). SOKOLOFF fügte folgende Erklärung bei:

Der therapeutische Gebrauch von analeptischen Drogen im klinischen Sinne, die einen stimulierenden Effekt auf das herabgesetzte zentrale Nervensystems-Aktivität ausüben sollen, kann sehr gefährlich sein, denn wenn der cerebrale Stoffwechsel so weit stimuliert wird, daß der Kreislauf der Beanspruchung nicht stand hält, kann die relative cerebrale Anoxie sogar weitere Nachteile für das Organ zur Folge haben. Er behauptet, daß hierin wahrscheinlich die Ursache einer nachfolgenden Erniedrigung der Gehirnfunktionsaktivität, des O_2 -Verbrauches und der Durchblutung ist. Das alles sind, wie SCHMIDT (1950) anführte, Folgen der Konvulsionen, die durch analeptische Drogen hervorgerufen wurden. Wenn die nervösen Gewebe in ihrer Funktion durch eine Gewebsanoxie bereits herabgesetzt sind und speziell, wenn dieses die Folge einer primären Kreislaufinsuffizienz ist, wie beispielsweise bei einem Kreislaufkollaps, kann man erwarten, daß die nachfolgende Erniedrigung sogar noch ausgeprägter ist. SOKOLOFF (1959) ist deshalb der Meinung, daß die klinische Verwendung in diesem Falle kontraindiziert ist, da es unwahrscheinlich sei, daß diese Drogen das Zentralnervensystem stimulieren können, ohne eine Sauerstoffvermehrung zu verursachen. Wenn andererseits die Herabsetzung der Hirnfunktion nicht durch Gewebsischämie oder -anoxie, sondern Drogenintoxikation, wie bei Barbituratvergiftung, bedingt ist, dann können die Nervengewebe einer zeitweiligen Reduktion in der Sauerstoffspannung, welche die stimulierende Wirkung der analeptischen Drogen begleitet, widerstehen.

Analeptika mögen nützlich sein, wenn sie vorsichtig und nur in Verbindung mit wirksamen Maßnahmen verwendet werden, die das Kreislaufsystem und die respiratorische Funktion aufrecht erhalten, damit die cerebrale Durchblutung und die Sauerstoffversorgung nicht zu weit unter den Stoffwechselverbrauch fallen.

BHRMANTRAUT u. Mitarb. (1957) untersuchten mittels Stickoxydulmethode die Effekte der analeptischen Droge Methylphenidate Hydrochlorid (Ritalin) auf den Gehirnkreislauf des Menschen. Bei intravenösen Dosen von 10-30 mg konnte dieses Pharmakon keine Kreislauf- und Stoffwechselfunktionen im Gehirn verändern, wenn es allein oder nach sedativen Dosen von Promazin gegeben wurde, obwohl man annimmt, daß es die klinischen Wirkungen des letzteren aufhebt.

Die früheren quantitativen Beobachtungen der Effekte anderer Analeptika widersprachen sich. Nach lokaler Verwendung von Strychnin wurde eine Vergrößerung des Durchmessers in den oberflächlichen cortikalen Gefäßen nachgewiesen; aus diesem Grunde sah man Strychnin als einen cerebralen Dilatator an (FLOREY, 1925). Weil aber nach intravenöser Injektion eine Reduktion des Gehirnvolumens folgt, entsteht eine Vasokonstriktion (KOOPMAN, 1939). FERSINGER u. COBB (1938) fanden keine nachfolgenden Effekte bei analeptischen Drogen von Absinth (Cyclosal; hexitin, 5-isopropyl-3-methyl-2 cyclohexen-1-one), Homocamfin, Kampfer (Camphor monobromated; 3-bromocamphor) und Picrotoxin (Picrotoxin U.S.P.) auf die Pia-Gefäße. SOKOLOFF (1959) sagte bei Verwendung des "thermo-electric flow recorder" aus, daß bei gleichen Dosen dieser Agentien, vor und während Konvulsion, eine Steigerung der parietalen

Cortexdurchblutung entsteht, nach der Konvulsion jedoch eine unter dem Kontrollgrad liegende Herabsetzung.

g) Xanthine: Die Xanthinderivate, Coffein (1,3,7-trimethylxanthin) und Theophyllin (1,3-dimethylxanthin) werden wegen ihrer stimulierenden Wirkung auf das Zentralnervensystem oft klinisch verwendet. Auf Grund von früheren qualitativen Untersuchungen an Tieren wurden sie als cerebrale Vasodilatoren betrachtet (SCHMIDT, C.F., 1950), aber eine Menge von Berichten waren weder eindrucksvoll noch konsequent. Intravenöse oder lokale Injektionen von Coffein, verabreicht in Dosen, die keine Konvulsion hervorrufen, zeigten eine Pia-Gefäß-Dilatation unter Amytal-Anaesthesie an Katzen; waren die Gefäße schon durch Aether-Anaesthesie dilatatiert, bewirkte Coffein eine mäßige, vorübergehende Konstriktion, oft folgte darauf eine Dilatation (FINESSINGER, 1932). Krampfdosen von Coffein führten zu einer initialen arteriellen Pia-Gefäß-Konstriktion, die während Konvulsion eine Dilatation zur Folge hatte (FINESSINGER, 1932). Entsprechende Veränderungen in der parietalen Cortexdurchblutung, durch den "thermo-electric flow recorder" demonstriert, wurden als Begleiterscheinungen der konvulsivischen Dosen in anaesthetisierten Katzen berichtet (GIBBS, 1933). An den meisten Tierexperimenten konnte man (bei Verwendung der "thermo-electric technique" feststellen, daß Coffein bei intravenösen Injektionen von Dosen, die keine Krämpfe hervorriefen, die cerebrale Durchblutung vermehrte (SCHNEIDER u. SCHNEIDER, 1934). diverse lösliche Präparate von Theophyllin (Aminophyllin) erzeugten eine gesteigerte Arteria-

carotis-interna-Durchblutung im Hund; sie war sogar höher als bei Coffein. Von den verschiedenen Verbindungen, denen man Theophyllin zusetzte, um es löslich zu machen, waren Isopropanolamin und Diaethanolamin ohne Effekt, Aethylendiamin jedoch steigerte die Durchblutung (NOELL, 1942). Durchblutungsveränderungen in der Arteria carotis interna eines Hundes können auf Grund von ausgedehnten Anastomosen oft eher die Effekte im extracranialen als im cerebralen Kreislauf widerspiegeln (SOKOLOFF, 1959). SCHMIDT u. HENDRIX (1937) erlangten mittels der "thermocouple Methode", nach intravenösen oder intracarotidalen Injektionen von Coffein, eine wesentlich höhere Steigerung der extracranialen als der intracranialen Durchblutung. Dennoch beobachtete man, daß Coffein eine Steigerung des Carotideinstromes in den isolierten cerebralen Kreislauf des Kaninchens, wo die anatomischen Schwierigkeiten nicht so beträchtlich sind, verursachte (SCHMIDT u. HENDRIX, 1937). DUMKE u. SCHMIDT (1943) bewiesen bei quantitativen Untersuchungen an Affen unter Anwendung der "bubble flow meter technique", daß intravenöse Verabreichungen von Coffein nur eine geringe und wechselhafte Steigerung der cerebralen Durchblutung erzeugte; die Effekte von Theophyllin Aethylenediamin (Aminophyllin) waren noch geringer. Wenn jedoch direkt in die Arteria carotis injiziert wurde, erhöhten beide Medikamente die cerebrale Durchblutung um etwa 60 %. Die Tatsache, daß eine gesteigerte Durchblutung nach Xanthininjektion bei Tieren entsteht, wurde während einer arteriellen Blutdrucksenkung und einer Liquorerhöhung beobachtet und läßt eine cerebrale Vasodilatation vermuten (SOKOLOFF, 1959). Die Steigerung des cerebrospinalen Flüssigkeitsdruckes folgt der cerebralen

Vasodilatation, der gesteigerten Durchblutung und der Vergrößerung des Gehirnvolumens, wie KOOPMANN'S (1938) als Folge der Coffein-Injektionen an Katzen und Hunden berichtet.

Die Untersuchungsergebnisse am Menschen waren überaus verschieden. Intravenöse Verwendung von therapeutischen, klinischen Dosen von Coffein (als Natrium-Benzolat) ergab in der Vena jugularis interna eine herabgesetzte Durchblutung, die sich mittels "thermo-electric recorder" kontrollieren ließ.

Bei quantitativen Untersuchungen unter Anwendung der Stickoxydulmethode wurden wiederholt gleiche Reaktionen nach Anwendung von Coffein und Theophyllin beobachtet (GIBBS u. Mitarb. 1935). WECHSLER u. Mitarb. (1958) fanden bei intravenösen Injektionen von Aminophyllin in normalen therapeutischen Dosen von 0,5 g eine Steigerung des cerebrovasculären Widerstandes und eine Herabsetzung der cerebralen Durchblutung von etwa 25 %; arterieller Blutdruck und cerebraler Stoffwechsel waren unverändert, obwohl sich in einigen Fällen, wo die Droge Angstgefühl, Tachycardie und Palpitation hervorrief, der cerebrale Sauerstoffverbrauch wesentlich erhöhte. Die Senkung des Sauerstoffgehaltes in der Vena jugularis interna, welche durch eine Kombination der reduzierten Durchblutung und des unveränderten Stoffwechsels entstand, war so groß, daß man eine echte cerebrale Anoxie vermuten konnte. Arterielle pCO_2 fand man bei diesen Untersuchungen auch wesentlich reduziert und als Folge einer Hyperventilation; die Veränderung war aber nicht ausreichend genug, um den Grad der cerebralen Vasokonstriktion erklären zu können. Gleiche Ergebnisse wurden bei hypertonischen Kopfschmerzen und an normotonischen und hypertonischen alten Patienten erlangt

(FAZEKAS, 1953). Fast die gleichen Wirkungen wurden bei entsprechenden intravenösen Dosen von Coffein-Natriumbenzoat an Patienten mit Gehirntumor oder hypertonischen Kopfschmerzen beobachtet (SHENKIN, 1951); obwohl man bei diesen Untersuchungen feststellte, daß eine bedeutsame Steigerung des Blutdruckes eine Reduktion in der Cerebraldurchblutung verhinderte, war der Grad der cerebralen Vasokonstriktion ähnlich dem des Aminophyllins (WENSLER, 1950). Andere Untersuchungen (LOHMANN u. MYERSON, 1932) ergaben, daß der cerebrospinale Flüssigkeitsdruck bei Patienten, die unter hypertonischen Kopfschmerzen litten, durch beide Drogen reduziert wurde; der Reduktionsgrad bezog sich auf die cerebrale Durchblutungsherabsetzung und das Aufheben der Kopfschmerzen. Symptomatische Verbesserung trat nach diesen Drogen, besonders nach Verabreichung von Aminophyllin, rasch ein. Da eine alleinige Reduktion des cerebrospinalen Flüssigkeitsdruckes, wie sich bei anderen Methoden zeigte, keine Besserung des hypertonischen Kopfschmerzes erreichte, mag die vorteilhafte Wirkung von Xanthenen ein unmittelbarer, cerebraler, vasokonstriktorischer Effekt sein und eine Aufhebung der vasculären Ausdehnung zur Folge haben (SOKOLOFF, 1959).

Trotz der vorher erwähnten Untersuchungen an Tieren wurden Aminophyllin und Coffein des öfteren klinisch angewendet, um eine cerebrale Vasodilatation hervorzurufen; eigentlich sind sie starke cerebrale Vasokonstriktoren, wenn sie in normalen Dosen bei Menschen angewendet werden. Die anregende Wirkung auf das Zentralnervensystem ist nicht mit einem stimulierenden Effekt auf den cerebralen Stoffwechsel verbunden (SOKOLOFF, 1959). MOYER u. Mitarb. (1954) nahmen an, daß Aminophyllin und Coffein

hemmend auf die Cheyne-Stokes'sche Atmung wirken, und zwar entweder primär durch ihre Stimulation des respiratorischen Zentrums, oder sekundär durch Erhöhung des medullären $p\text{CO}_2$ als Folge der herabgesetzten cerebralen Durchblutung. Des weiteren stellten sie fest, daß bei Verwendung von normalen therapeutischen Dosen von 0,5 g, das lösliche Salz des Theophyllins (Soluphylline, R-3588, diethylaminoethyl theophylline hydrochloride) unwesentliche Effekte auf die cerebrale Hämodynamik und den cerebrospinalen Flüssigkeitsdruck bei hypertonischen Patienten gezeigt hat. Im Gegensatz zu den Effekten der anderen Xanthine konnte eine 25 % ige Vermehrung des cerebralen Sauerstoffverbrauches bewiesen werden. Da diese Droge für die Aufhebung der Cheyne-Stokes'schen Atmung zuständig ist, ohne die cerebrale Durchblutung zu erniedrigen, beschlossen MOYER u. Mitarb. (1954), daß seine Wirkungsart, so gut wie die der anderen Xanthine, infolge direkter Stimulation des respiratorischen Zentrums eher einen Effekt als Folge des veränderten Hirnkreislaufes zeigt. Die alternative Hypothese ist trotzdem keineswegs ausgeschlossen, denn im Hinblick auf den beschleunigten Stoffwechsel, ohne begleitende Steigerung der Cerebraldurchblutung, besteht immer die Möglichkeit einer relativen Ischämie, Anoxie oder Kohlensäureanhäufung im respiratorischen Zentrum (SOKOLOFF, 1959).

h) Vasodilatoren

1- Histamin: Es gibt genügend Beweise, daß Histamin (2- 4-imidazolyl äthylamine) ein starker cerebraler Vasodilator ist. Nach seiner Verabreichung an anaesthesierten Tieren sind alle sichtbaren Pia- und Cortexgefäße dilatatiert (WOLFF, 1936).

Wenn Aethernarkose angewandt wird, können die Gehirngefäße bereits vorher dilatiert sein; dann bewirkt Histamin manchmal eine leichte Verengung der Pia-Gefäße. Dieses Phänomen tritt bei Barbiturat-Anaesthesie nicht auf (WOLFF, 1936). Es spiegelt keine vasokonstriktorische Wirkung des Histamins unter diesen Bedingungen wider, sondern ist eher eine sekundäre, passive Antwort der schon dilatatierten Gehirngefäße auf die Senkung des hydrostatischen Druckes (WOLFF, 1936). Als Folge der cerebralen Vasodilatation vergrößert Histamin das Gehirnvolumen und den cerebrospinalen Flüssigkeitsdruck (CAMERON, 1941).

Die cerebrovasculäre Dilatation bei Histamin ist nicht immer begleitet von einer gesteigerten Gehirndurchblutung. Im Affen- oder Katzenshirn, in welchem der Druck konstant gehalten wurde, verursacht Histamin fast immer eine Steigerung der Durchblutung, die gleichzeitig mit einer Dilatation der Pia-Arterien auftritt. Normalerweise tritt eine Senkung des arteriellen Blutdruckes auf, welche den Folgen der cerebralen Vasodilatation entgegenwirken kann (FINESINGER, 1933). Als sofortige Folge von intravenösen Histamininjektionen wird eine Verminderung der Gehirndurchblutung angezeigt ("thermocouple techniques"), gleichzeitig wurde eine Senkung des Körperblutdruckes beobachtet. Die anfängliche Senkung wird gefolgt von einer gesteigerten Durchblutung, welche für einige Zeit, nachdem der Blutdruck auf das Niveau vor der Injektion zurückgekehrt ist, anhält. Dieses deutet ein Fortbestehen der Vasodilatation an. Während fortlaufender intravenöser Infusion hat sich der Körperblutdruck von der vorausgehenden Dosis erholt. Nach Beendigung der Infusion oder nach der letzten Injektion, wenn

der Blutdruck auf das normale Niveau zurückgekehrt ist, steigt die Gehirndurchblutung über das Kontrollniveau. Injektionen von Histamin in die Carotiden haben ähnliche Wirkungen zur Folge (STONE, 1955).

SCHMIDT u. HENDRIX (1937) fanden mittels "thermocouples", die sowohl in der Parietalrinde, als auch in einem extracranialen Muskel der Katze placiert waren, daß die extracraniale Durchblutung nach solcher Verabreichung meistens erhöht war, und zwar immer in stärkerem Maße als die des Gehirns. Die Gehirndurchblutung war häufig überhaupt nicht erhöht, sondern im Gegenteil erniedrigt, wenn der arterielle Blutdruck herabgesetzt war. Andererseits fanden DUNKE u. SCHMIDT (1943) in Experimenten an Macacus-Affen mittels des quantitativen "bubble flow meter"-Verfahrens, daß nach Histamininjektionen in die Carotiden, in Dosen, die zu gering sind, um den arteriellen Blutdruck zu verändern, eine Zunahme von ungefähr 40 % der totalen Gehirndurchblutung auftritt. Die Antwort war jedoch vorübergehend und hielt nur weniger als drei Minuten an.

Die gleiche Beziehung zwischen Körperblutdruck und Histaminwirkungen auf den Gehirnkreislauf scheint auch für die Menschen zu gelten. GIBBS u. Mitarb. (1935) erhielten mittels "thermo-electric flow recorder", eingeführt in die Vena jugularis interna, qualitative Beweise einer wesentlichen Zunahme der Gehirndurchblutung, die unabhängig von den Schwankungen des arteriellen Blutdruckes nach Verabreichung einer einzelnen intravenösen Injektion von 0,5 g Histaminphosphat war. Die Durchblutung stieg, trotz einer leichten vorübergehenden Senkung des Blutdruckes, sofort nach der Injektion an. Sie stieg allmählich weiter, während

der Blutdruck sein normales Niveau erreichte und überschritt. Die Stromstärkezunahme blieb während einer Periode von 10-15 Minuten erhöht, sogar nachdem der Blutdruck zu seinem Ruheniveau zurückgekehrt war. Bei anhaltenden intravenösen Infusionen von verdünntem Histamin, welches den arteriellen Blutdruck nur unwesentlich veränderte, beobachteten GIBBS u. LENNOX (1942) Veränderungen in der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz, welche unbeständig, nicht überzeugend und beträchtlich geringer waren als die Veränderungen, die gleichzeitig in den Extracerebral- und Unterarmgefäßen auftraten. In quantitativen Experimenten am Menschen fanden ALMAN u. FAZEKAS (1951) keine bedeutsamen Veränderungen der mittleren Werte für die Gehirndurchblutung und den Gehirnstoffwechsel während andauernder intravenöser Infusionen von Histamin, die so eingestellt waren, daß sie den mittleren arteriellen Blutdruck zwischen rund 10 - 60 % in den Experimenten einer Studie und zwischen 4 - 50 % in den Experimenten einer anderen Untersuchung erniedrigten. Die mittleren Werte des cerebrovasculären Widerstandes waren in beiden Experimenten erniedrigt, jedoch nur proportional der Senkung des Blutdruckes, so daß die Durchblutung unverändert blieb. In SHENKINS (1951) Experimenten jedoch, die an relativ gesunden Menschen durchgeführt wurden, wurde eine ausgezeichnete und hochsignifikante Korrelation zwischen den individuellen Erniedrigungen des arteriellen Blutdruckes und den Veränderungen der Gehirndurchblutung deutlich. Bei geringen Erniedrigungen des mittleren arteriellen Blutdruckes stieg die Gehirndurchblutung an; bei mäßigen Erniedrigungen des Blutdruckes blieb die Durchblutung unverändert; wenn der Blutdruck stark reduziert wurde, nahm die Gehirndurchblutung ab. Diese Beobachtungen wiesen darauf

hin, daß bei Menschen wie bei Tieren die Antwort des Gehirnkreislaufes auf Histaminverabreichung in Abhängigkeit von den Veränderungen der Blutdruckwerte variiert. Diese Beziehung wurde in anderen Experimenten von ALMAN u. Mitarb. (1951) nicht deutlich, da ihre Versuchspersonen älter, hypertonisch und arteriosclerotisch waren. Es wurde berichtet, daß diese Probanden eine abgeschwächte cerebrovasuläre Reaktion auf Histaminverabreichung zeigten, die durch den Grad der Steigerung des cerebrospinalen Flüssigkeitsdruckes angedeutet wurde.

Histamin ist damit ein cerebraler Vasodilatator sowohl beim Menschen als auch beim Tier, obwohl es wegen seiner hypotonischen Wirkung nicht immer die Gehirndurchblutung steigert. Seine vasodilatatorische Wirkung auf den Gehirnkreislauf ist bedeutend weniger stark als auf extracerebrale und periphere Gefäße (GIBBS u. LENNOX, 1942). Kopfschmerzen sind eine unangenehme Begleiterscheinung der Wirkung des Histamins auf den cerebralen Kreislauf. Sie werden einer Dilatation und Distension der intracranialen Arterien und einer Streckung ihrer Wände und des umgebenden Gewebes, besonders der Pia und der Dura, zugeschrieben. Die Kopfschmerzen nach Histaminverabreichung treten erst auf, nachdem der anfänglich erniedrigte arterielle Blutdruck und der erhöhte cerebrospinale Flüssigkeitsdruck auf das normale Niveau zurückgekehrt sind (PICKERING, 1933). Es ist wahrscheinlich, daß an diesem Punkt die Wände der noch dilatierten intracranialen Gefäße weiter gedehnt werden als eine Folge des geänderten Gleichgewichtes der hydrostatischen Kräfte, die auf sie einwirken. Dies erklärt, warum man Kopfschmerzen aufheben kann durch:

1.) positive radiale Beschleunigung, welche den arteriellen Blutdruck senkt; 2.) künstliche Erhöhung des intracranialen Druckes; 3.) fortgesetzte Histaminverabreichung, welche auch die beiden eben erwähnten Wirkungen hat (SOKOLOFF, 1959). Durch Histamin kann man Kopfschmerzen von denen der Migräne, die auf die oben beschriebene Weise nicht aufgehoben werden können, unterscheiden. Ihre Entstehung wird der Wirkung eines ähnlichen Mechanismus auf die Wände der extracranialen Äste der Arteria carotis externa zugeschrieben (WOLFF, 1948). Daß sie jedoch nicht vollständig unabhängig von Histamin auftreten, wird durch die Untersuchungsergebnisse von v.STORCH (1940) angedeutet. Er fand, daß Patienten mit Migräne eine niedrigere Schwelle für die Erzeugung von Kopfschmerzen durch Histamin haben, als normale Personen. Die Erklärung dieser Beziehung ist, wie die Beobachtungen von SCHUMACHER u. WOLFF (1941) zeigten, auf der Basis einer Beteiligung der extracranialen Arterien an den Histamin-Kopfschmerzen möglich.

2- Nitrite: Die wichtigsten pharmakologischen Wirkungen der Nitrite sind eine Erschlaffung der glatten Muskulatur und eine allgemeine Vasodilatation, besonders der feineren Blutgefäße (GOODMAN u. GILLMAN, 1958). Die Gehirngefäße sind an dieser Antwort beteiligt. Die Inhalation von Amylnitrit (isoamyl nitrite) oder die Verabreichung von Nitritlösungen erweitert, wie an Tieren beobachtet wurde, alle sichtbaren Cortex- und Pia-Gefäße, Arterien, Venen und winzigen Gefäße in gleichem Maße (WOLFF, 1936). Als eine Folge der cerebralen Vasodilatation ist der cerebrospinale Flüssigkeitsdruck erhöht und trotz einer häufigen schweren

Senkung des Körperblutdruckes ist die Gehirndurchblutung, gemessen mit "thermo-electric-Methode", erhöht (SCHMIDT, 1950). SCHMIDT u. HENDRIX (1937) fanden, daß die Inhalation von Amylnitrit bei der Katze in der Parietalrinde eine größere Steigerung der Durchblutung hervorruft als in dem extracranialen Muskelgewebe. Intraarterielle Injektionen von Glyceryltrinitrat (Nitroglycerin; Trinitrin) erhöhte beide in gleicher Weise. Die cerebralen vasodilatatorischen Wirkungen des Nitrits standen quantitativ an zweiter Stelle hinter denen des CO₂. Wenn die Auswirkungen der Senkung des arteriellen Blutdruckes vermieden werden, wie zum Beispiel in einem künstlich durchströmten Katzenshirn, kann die Gehirndurchblutung durch Glyceryltrinitrat um 70 % erhöht werden. In quantitativen Untersuchungen an Macacus-Affen, mittels "Bubble flow meter"-Methode, fanden DUMKE u. SCHMIDT (1943) nach intraarteriellen Injektionen von 0,5 - 10 mg von Glyceryltrinitrat eine Steigerung der cerebralen Durchblutung von ungefähr 40 % trotz einer geringfügigen Herabsetzung des Blutdruckes.

Die Steigerung der Gehirndurchblutung durch Nitrit ist jedoch nur vorübergehend und verschwindet schon nach weniger als 3 Minuten fast vollständig. Als Folge tritt oft eine abrupte Senkung der Durchblutung unter das Niveau, das vor der Verabreichung der Droge bestand, auf (GIBBS, 1947).

1) Spasmolytika

1- Papaverin: Papaverin, eines der Benzylisoquinolin-Alkaloide, die vom Opium abgeleitet werden, hat keine direkten vasodilatatorischen Eigenschaften: Seine wichtigste pharmakologische Wirkung ist die Erschlaffung der glatten Muskulatur, ein

Mechanismus, durch den es druckpassiv die Blutgefäße, besonders die großen Arterien, erweitert (GOODMAN u. GILLMAN, 1958). Diese vasodilatorische Wirkung ist leicht am Gehirn zu demonstrieren. Papaverinverabreichung an Tieren zeigt eine Dilatation der oberflächlichen Cortexgefäße (SEZE, 1938) und einen Anstieg der Durchblutung der cerebralen Cortexgefäße sowie der A. carotis interna, gemessen durch thermoelektrische Instrumente (SCHNEIDER u. SCHNEIDER, 1934). Es gibt mehrere Untersuchungen (mittels der Stickoxydultmethode) der quantitativen Wirkung des Papaverin auf den menschlichen Gehirnkreislauf. SHENKIN (1951) fand an einzelnen Patienten mit eingeschränktem Gehirnkreislauf eine mäßige Reduktion des cerebrovasculären Widerstandes nach intravenöser Verabreichung von 60 mg Papaverin hydrochlor. Wegen eines proportionalen Abfalles des arteriellen Blutdruckes veränderte sich jedoch die Gehirndurchblutung nicht wesentlich. Andererseits fanden Mc CALL u. Mitarb. (1951), daß bei Schwangerschaftsvergiftungen, bei denen auch Störungen des Gehirnkreislaufes auftreten, wie z.B. Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdruckes und des cerebrovasculären Widerstandes oder Reduktion der Gehirndurchblutung, Injektionen von 120 mg i.v. oder 180 mg i.m. diese Funktionen deutlich änderten und sie auf das normale Niveau zurückbrachten. JAYNE u. Mitarb. (1952) fanden, daß intravenöse Dosen von 0,2 g Papaverin bei Patienten ohne Störungen des Gehirnkreislaufes den cerebrovasculären Widerstand reduzierten, so daß trotz einer Senkung des arteriellen Blutdruckes die Gehirndurchblutung um ungefähr 13 % gesteigert wurde. Die Höhe des Gehirnstoffwechsels blieb unbeeinflusst. Das Fehlen der Veränderungen in der Gehirndurchblutung, bei den

Untersuchungen von LHENKIN (1951), ist eventuell die Folge der bedeutend geringeren Dosen, die er angewandt hatte.

2. Nicotinsäure: Eine hervorstechende Nebenwirkung dieses Vitamins ist die direkte Dilatation der Blutgefäße, besonders bemerkbar in den peripheren Bezirken der Haut (GOODMAN u. GILLMAN, 1956). Mit Hilfe der plethysmographischen Methode fanden ARINO u. Mitarb. (1941), daß beim Menschen, gleichzeitig mit einer Hautrauhung, durch Verabreichen von Nicotinsäure eine Vergrößerung der Stromvolumina in den intracranialen und cerebralen Gefäßen auftritt. ROSEMAN u. Mitarb. (1946) demonstrierten, daß es bei Katzen keine Wirkung auf die corticale Sauerstoffspannung hat. LOMAN u. Mitarb. (1932) beobachteten beim Menschen keine bedeutsamen Veränderungen in den Retinalgefäßen, dem cerebrospinalen Flüssigkeitsdruck oder der cerebralen arterio-venösen O_2 -Differenz nach intraarterieller Verabreichung von Nicotinsäure in Dosen, welche einen beträchtlichen Anstieg der Durchblutung im Arm erzeugten. SCHEINBERG (1950) beobachtete ebenfalls keine bedeutsamen Wirkungen auf die Gehirndurchblutung, den vasculären Widerstand oder den O_2 -Verbrauch nach intravenöser Infusion großer "flushing"-Dosen von 0,3 - 0,8 g Nicotinsäure beim Menschen. Er fand jedoch Anzeichen dafür, daß die Vasodilatation der Gesichtshaut die Tendenz hatte, noch mehr die cerebrale Beimischung zum venösen Blut des Gehirns zu vergrößern; hierbei wurde das Blut aus dem Bulbus superior der Vena ophthalmica interna entnommen. Obwohl diese Beimischung unzweifelhaft die Zuverlässigkeit der von ihm verwendeten Stickoxydul-Methode herabsetzte, war sie nicht groß genug, um die Gültigkeit seiner Schlüsse in Zweifel zu stellen. Es scheint daher keine pharmakologische Basis für die Anwendung der Nicotinsäure als cerebraler Vasodilatator zu geben (SOKOLOFF, 1959).

ZUSAMMENFASSUNG:

Ausführliche Human- und Tierexperimente haben nachgewiesen, daß der Gehirnkreislauf durch den hohen Grad seiner vasomotorischen Stabilität nur gering auf Pharmaka anspricht. Die stärksten Agentien sind nicht Pharmaka, sondern vielmehr physiologische Größen, z. B. Änderung der Blutspannung von respiratorischen Gasen; sie zeigen wesentlich größere Effekte. Die zirkulatorische Stabilität spiegelt die relative Beständigkeit des cerebralen Stoffwechsels wider. Sie wird erreicht durch eine Kombination von Mechanismen, welche tätig sind, um eine konstante Hirndurchblutung aufrechtzuerhalten. Die Pressorezeptorenreflexe, einschließlich derjenigen mit Rezeptoren in der A. carotis int., haben die Funktion, ein mehr oder minder konstantes arteriovenöses Blutdruckgefälle im cerebralen Kreislauf einzustellen. Der cerebrovasculäre Widerstand des nicht organisch Gefäßkranken wird von chemischen Stoffwechselprodukten im Sinne eines biologischen Regelmechanismus (Rückkoppelungsprinzip "feed back principle") so geändert, daß eine Homöostase durch deren Konzentration im Hirngewebe erfolgt; zwar kann der cerebrovasculäre Widerstand auch von Änderung des intracranialen Druckes beeinflusst werden, doch spielt dieser Mechanismus im allgemeinen eine geringe Rolle.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

- ALMAN, R.W., FAZEKAS, J.F. Effects of histamine on cerebral circulation and metabolism
Archives of Neurological Psychiatry, Chicago 65: 680-682, 1951
- ARING, C.D., RYDER, H.W., ROSMAN, E., ROSENBAUM, M., FERRIS, E.B., JR Effect of nicotinic acid and related substances on the intracranial blood flow of man
Archives Neurol. Psychiat., Chicago 46: 649-653, 1941
- BATSON, O.V. Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow
Federation Procedures 3: 139, 1944
- BERNSMEIER, A. Probleme der Hirndurchblutung
Sonderdruck aus "Zeitschrift für Kreislaufforschung"
Band 48, S. 278, 1959
- BOVET, P., VIRNIO, M., GATTI, G.L., CARPI, A. Triangle, Sandoz Journal of Medical Science
Vol. V, No. 1, April 61, 15-23
- CAMERON, D.E., ROSEN, S.R. The reactivity of intracranial vessels in the aged
American Journal of Medical Science, 201: 871-876, 1941
- CHOROBSKI, J., PENFIELD, W. Cerebral vasodilator nerves and their pathway from the medulla oblongata
Archives Neurol. Psychiat., Chicago 28: 1257-1289, 1932
- DAVIES, P.W., REMOND, A. Oxygen consumption of the cerebral cortex of the cat during metazol convulsions
Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 26: 205-217, 1946
- DUMKE, P.R., SCHMIDT, C.F. Quantitative measurements of cerebral blood flow in the macaque monkey
Amer. J. Physiol. 138: 421-431, 1943
- EHRMANTRAUT, W.R., SHAF, J.G., TICKTON, H.E., FAZEKAS, J.F. Influence of promazine and methyl phenidate on cerebral hemodynamics and metabolism
Archives intern. Med. 100: 66-69, 1957

- FAZEKAS, J.F., BESSMAN, A.M.,
GOTSONAS, N.J., JR,
ALMAN, R.W. Cerebralhemodynamics in cerebral
arteriosclerosis
J. Gerontol. 8: 137-145, 1953
- FAZEKAS, J.F., THOMAS, A.,
JOHNSON, J., YOUNG, W. Effect of arteriol (norepinephrine)
and epinephrine on cerebral
hemodynamics and metabolism
Ama Arch. Neurol. 2: 435-8,
Apr. 1960
- FERRIS, E.B. JR Objective measurement of relative
intra-cranial blood flow in man
with observations concerning the
hemodynamics of the craniovertebral
system
Arch. Neurol. Psychiat.,
Chicago 46: 377-401, 1941
- FIELD, E.J., GRAYSON, J.,
ROGERS, A.F. Observations on the blood flow in
the spinal chord of the rabbit
J. Physiol. 144, 56-70, 1951
- FINESINGER, J.E. Cerebral circulation
XVIII. Effect of caffeine on the
cerebral vessels
Arch. Neurol. Psychiat.,
Chicago 28: 1290-1325, 1932
- FINESINGER, J.E., COBB, S. Cerebral circulation
XXVII. Action on the pial arteries
of the convulsant, caffeine,
absinth, camphor and picrotoxin
Arch. Neurol. Psychiat.,
Chicago 30: 980-102, 1933
- FINESINGER, J.E., PUTNAM, T.J. Cerebral circulation
XXII. Induced variations in volume
flow through the brain perfused at
constant pressure
Arch. Neurol. Psychiat.,
Chicago 30: 775-794, 1933
- FLOREY, H.W. Microscopical observations on the
circulation of the blood in the
cerebral cortex
Brain 48: 43-64, 1925
- FOG, M. The relationship between the blood
pressure and the tonic regulation
of the pial arteries
J. Neurological Psychiatry,
Chicago I 11., 187-197, 1938

FORBES, H.S., COBB, S.

Vasomotor control of cerebral vessels
Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.
18: 201-217, 1938

FORBES, H.S., NASON, G.I.

Effect of metrazol on cerebral vessels
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y.
43: 762-765, 1940

FRANK, E.D., FRANK, H.A.,
JACOB, S., WEIZEL, H.A.E.,
KORMAN, H., FINE, J.

Effect of nor-epinephrine on circulation of the dog in hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. 186: 74-78, 1956

FREYHAN, F.A., WOODFORD, R.B.,
KETY, S.S.

The blood flow, vascular resistance and oxygen and oxygen consumption of the brain in psychosis of senility
J. Nerv. and Ment. Dis. 113: 449, 1951

GEIGER, A., MAGNES, J.

The isolation of the cerebral circulation and the perfusion of the brain in the living cat
Amer. J. Physiol. 149: 517-537, 1947

GIBBS, F.A.

Cerebral blood flow preceding and accompanying experimental convulsions
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 30: 1003-1010, 1933

GIBBS, F.A., GIBBS, E.L.
LENNOX, W.G.

The cerebral blood flow in man as influenced by adrenalin, caffeine, amyl nitrite, and histamine
Amer. Heart J. 10: 916-924, 1935

GIBBS, F.A., LENNOX, W.G.,
NIMS, L.F., GIBBS, E.L.

Arterial and cerebral venous blood; arterial-venous differences in man
J. Biol. Chem. 144: 325-332, 1942

GIBBS, F.A., MAXWELL, H.,
GIBBS, E.L.

Volume flow of blood through human brain
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 57: 137-144, 1947

GOLDENBERG, M., FARBER, M.,
ALSTON, E.J., CHARGRAFF, E.C.

Evidence of occurrence of nor-epinephrine in adrenal medulla
Science 109: 534-535, 1949

GOODMAN, L.S., GILMAN, A.

The pharmacological basis of therapeutics
MacMillan, New York, 1958

- LOMAN, J., MYERSON, A. The action of certain drugs on the cerebrospinal fluid and on the internal jugular venous and systemic arterial pressure of man Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 27: 1226-1244, 1932
- MAC CALL, M.L., FINCH, T.V., TAYLOR, H.W. The cerebral effects of papaverine hydrochloride in toxemia of pregnancy Amer. J. Obst. Gyn. 61: 393-398, 1951
- MADISON, L.L. Comparison of the anterior pituitary-adrenal cortical stimulating effect of U.S.P. epinephrine, synthetic l-epinephrine and norepinephrine J. clin. Invest. 29: 789-791, 1950
- MOYER, J.H., MORRIS, G. SNYDER, H. A comparison of the cerebral hemodynamic responses to aramine and nor-epinephrine in the normotensive and hypotensive subject Circulation 10: 265-270, 1954
- MOYER, J.H., SNYDER, H. The cerebral hemodynamic response to the xanthine compounds, parephyllin Amer. Heart J. 47: 912-918, 1954
- NOELL, W. Über die Wirkung des Theophyllins und der verschiedenen Lösungsvermittler auf die Gehirndurchblutung Z. Ges. exp. Med. 110: 589-600, 1942
- NORCROSS, N.C. Intracerebral blood flow an experimental study Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 40: 291-299, 1938
- PICKERING, G.W. Observations on mechanism of headache produced by histamine Clin. Sci. 1: 77-101, 1933
- RICHARDSON, D.W., FERGESON, R.B., PATTERSON, J.L. Effects of mephentermine on cerebral metabolism and circulation J. Pharmacol. 11: 219-224, 1957
- ROSEMAN, F., GOODWIN, C.W., MC CULLOCH, W.S. Rapid changes in cerebral oxygen tension induced by altering the oxygenation and circulation of the blood J. Neurophysiol. 9: 33-40, 1946

- SCHEINBERG, P. The effect of nicotinic acid on the cerebral circulation with observations on extracerebral contamination of cerebral venous blood in the nitrous oxide procedure for cerebral blood flow
Circulation 1: 1148-1154, 1950
- SCHIEVE, J.F., WILSON, W.P., Changes in cerebral vascular resistance of man in experimental alkalosis and acidosis
J. clin. Invest. 32:33, 1953
- SCHMIDT, C.F. The cerebral circulation in health and disease
Charles C. Thomas, Springfield, 1950
- SCHMIDT, C.F., HENDRIX, J.P. The action of chemical substances on cerebral blood vessels
Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 18: 229-279, 1937
- SCHMIDT, C.F., KETY, S.S., PENNES, H.H. Gaseous affects on the brain of the monkey
Amer. J. Physiol. 143: 33-52, 1945
- SCHNEIDER, M., SCHNEIDER, D. Untersuchungen über die Regulierung der Gehirndurchblutung
Arch. exp. Path. Pharmak., 175: 640-664, 1934
- SCHUMACHER, G.A., WOLFF, H.G. Experimental studies on headache
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 45: 199-214, 1941
- SENSENBACH, W., MADISON, L., OCHS, L. A comparison of the effects of l-norepinephrine upon cerebral blood flow and metabolism in man
J. clin. Invest. 32: 226-232, 1953
- SEXE, S. DE De L'anémie cérébrale a la congestion cérébrale
Sem. Hôp. Paris 14: 307-314, 1938
- SHENKIN, H.A. Effects of various drugs upon cerebral circulation and metabolism in man
J. appl. Physiol. 3: 465-471, 1951
- SHENKIN, H.A. The cerebral circulation in post-operative intracranial hypotension
J. Neurosurg. 10: 48-51, 1953
- SHENKIN, H.A., HARMEL, M.H., KETY, S.S. Dynamic anatomy of the cerebral circulation
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 60: 240-252, 1948

- SOBOTTA, J. Das Nerven- und Gefäßsystem und die Sinnesorgane des Menschen (3. Teil) Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München
- SOHLER, T.F., LOTHROP, G.N., FORBES, H.S. The pial circulation of normal non-anesthetized animals. 11. The effects of drugs, alcohol, and CO₂. J. Pharmacol. 71: 331-335, 1941
- SOKOLOFF, L. The action of drugs on the cerebral circulation Pharmacol. Rev. 1-85, March, 1959
- STONE, J.H., CRELL, T.N., BRANDSTATER, E.L., HAIDAK, G.L., MEIER, P. The effect of induced hemorrhagic shock on the cerebral circulation and metabolism of man Surg. Forum 5: 789-799, 1955
- STORCH, I.J.C. von Relation of experimental histamine headache to migraine and non-migraine headache Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 44: 316-322, 1940
- SWEET, W.H., BARNETT, H.S. Changes in internal carotid pressure during carotid and jugular occlusion and their clinical significance J. Neurosurg., 5: 178, 1948
- TEZELAS, S. Über die Möglichkeiten medikamentöser Beeinflussung des Hirnkreislaufes Inaugural-Dissertation, Mainz, 1962
- TECHNER, R.L. The effects of cigarette smoking and intravenous nicotine on the human brain Fed. Proc. 17: 169, 1958
- WECHSLER, R.L., KLEISS, I.M., KETY, S.S. The intravenously administered aminophylline on cerebral circulation and metabolism in man J. clin. Invest. 29: 28-30, 1950
- WOLFF, H.G. The cerebral circulation Physiol. Rev. 16: 545-596, 1936
- WOLFF, H.G. Headache and other pain Oxford University Press, New York, 1948.

Pharmakaverzeichnis:

Internationaler Name	Chemischer Name	Handelsname
Adrenalin	3:4 dihydroxy- α (methyl-aminoethyl) benzyl alcohol	Suprarenin
Noradrenalin	L- α aminomethyl 3:4 dihydroxybenzyl alcohol	Arterenol; Levophed
Mephenteramin	(N, α , α -trimethylphenethyl-amine; N-methyl-w-phenyltert. Butylamine	Wyamin
Metaraminol	(α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzyl alcohol isophenylephrine	Aramine
Phenylephrin	(L-m-hydroxy- α -(methylaminomethyl) benzyl alcohol	Mesaton; Mezaton
Amphetamin	DL-2-methylphenethyl-amine; 2-amino-1-phenyl-propane	Elastonon; Benzedrin
Acetylcholin	$(\text{CH}_3) = \text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COCH}_3$ OH	Acetylcholin "Roche"
Methacholin	((2-hydroxypropyl) trimethylammonium bromide acetate	Mecholyl; Methylchol.

Internationaler Name	Chemischer Name	Handelsname
Pilocarpin	Ø	Pilocarpin
Tubocurarin	Ø	Tubocurin
Strychnin	C ₂₁ H ₂₂ O ₂ N ₂	Strychninum Nitricum "Buchler"
Pentetrazol (Pentamethylen- tetrazol)	6:7:8:9-tetrahydroazepo- tetrazole; pentamethylene 1:5 Tetrazole	Cardiazol
Nikethamin	N,N-diethylnicotinamide	Coramin; Tonocard
Methylphenidat	methyl-phenidylacetate	Ritalin
Atropin	Ø	Atropin
Coffein	1:3:7-trimethylxanthine	Coffein
Aminophylline (Theophyllin u. Athyliendiamin)	Ø	Euphyllin
Histamin	4-imidazole-ethylamine	Histamin
Nitrit	Ø	Nitrolingual
Papaverin	6:7-dimoxyl-1-veratryl- isochinolin	Papaverinhydrochlori- cum
Nicotinsäure	3-pyridinecarbolsäure	Niacin; PP Faktor

LEBENS LAUF

Ich, der Unterzeichnete, Joseph D. Laszlo, bin geboren am 17. November 1933 in Staten Island, New York, U.S.A.

Im Alter von 5 Jahren kam ich in die Volksschule und vollendete die Schulausbildung im Alter von 17 Jahren mit dem "Academic Diploma".

Daraufhin kam ich in die Universität, von wo ich nach 2 Jahren zum Militärdienst eingezogen wurde. Nach Vollendung meines Dienstes studierte ich weiterhin 1 Jahr und beschloß dann, in Europa zu studieren. Ich begab mich nach Mainz, wo ich mein Studium begann. Ich legte das Vorphysikum im Jahre 1957 ab, das Physikum im Jahre 1959 und vollendete mein Studium in Mainz.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen,
Herrn Privatdozent Dr. E.F. Gersmeyer für die
Anregung zu dieser Arbeit, sein stetes Inter-
esse und seine freundliche Förderung bestens zu
danken. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Professor
Dr. R. Duesberg für sein Correferat.

Xerografie-Druck:
Chemoprint OHG.
Gießen